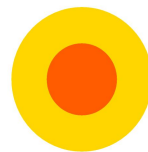


**U. PORTO**

**U. PORTO**

**U. PORTO**



**FACULDADE DE  
MEDICINA DENTÁRIA**  
UNIVERSIDADE DO PORTO

# TRATAMENTO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES EM DOENTES COM CANCRO DE MAMA SUJEITOS A TERAPÊUTICA COM BIFOSFONATOS

ANA CAROLINA COSTA SANTOS

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA DA

UNIVERSIDADE DO PORTO

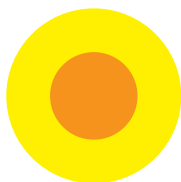
**PORTO  
2015**

Tratamento da osteonecrose dos maxilares em doentes com cancro de mama sujeitos a terapêutica com bifosfonatos

Ana Carolina Costa Santos



**FMDUP  
2015**



MONOGRAFIA DE INVESTIGAÇÃO/RELATÓRIO DE ATIVIDADE CLÍNICA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

# **Tratamento da osteonecrose dos maxilares em doentes com cancro de mama sujeitos a terapêutica com bifosfonatos**

- Artigo de Revisão Bibliográfica -

**ESTUDANTE:** Ana Carolina Costa Santos

Aluna do 5º ano do Mestrado Integrado em Medicina Dentária da FMDUP

mimd10010@fmd.up.pt

**ORIENTADORA:** Otília Adelina Pereira Lopes

Docente na Categoria de Assistente Convidado da FMDUP

**CO-ORIENTADOR:** Filipe Poças de Almeida Coimbra

Docente na Categoria de Professor Auxiliar da FMDUP

PORTO, 2015

*"Se amanhã você quiser ser um grande profissional,  
comece hoje sendo um grande aprendiz."*

Inácio Dantas

*Aos meus pais, razão da minha existência, sempre presentes.*

*À minha irmã, motor para a minha coragem.*

*Aos meus avós, por toda a dedicação e amor.*

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora, Professora Otilia Lopes, por todo o acompanhamento e motivação sempre prestados.

Ao meu co-orientador, Professor Filipe Coimbra, pela supervisão.

Aos profissionais do IPO de Coimbra, nomeadamente à Dr. Helena Gervásio, pela amabilidade em ceder os dados do seu estudo para o enriquecimento desta monografia.

Ao Professor Germano Rocha pela transmissão dos seus conhecimentos.

Ao Professor João Gião pela disponibilidade cedida e pela troca de saberes acerca do tema deste artigo de revisão bibliográfica.

À minha mãe, pela paciência, ajuda e incentivo em todo o processo de elaboração deste trabalho.

À restante família por acreditarem sempre em mim e nas minhas capacidades e me motivarem diariamente.

Ao Rui pela presença constante e confiança depositada.

Aos meus colegas e amigos pela coragem que me dão todos os dias para fazer mais e melhor.

## ABREVIATURAS

**AAOMS:** *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*

**AINES:** Anti-inflamatórios não esteróides

**BMP:** Proteínas morfogenéticas do osso

**BRONJ:** *“Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw”*, termo universal para as lesões de osteonecrose dos maxilares derivadas da terapêutica com bifosfonatos

**FDA:** *Food and Drug Administration*

**LBP:** Laser de baixa potência

**L-PRP:** Plasma Rico em Plaquetas e Leucócitos

**M-CSF:** Fator de estimulação de colónias de monócitos

**MRONJ:** *“Medication-related Osteonecrosis of the Jaw”*, termo universal para as lesões de osteonecrose dos maxilares derivadas da terapêutica anti-reabsortiva e antiangiogénica

**OH:** Oxigénio hiperbárico

**OPG:** Osteoprotegerina

**PGDF- $\beta$ :** Fator de crescimento derivado de plaquetas

**PRF:** Plasma Rico em Fibrina

**PRP:** Plasma Rico em Plaquetas

**PTH:** Hormona da paratiróide

**RANK:** Recetor ativador do fator  $\kappa\beta$

**RANKL:** Ligando do recetor ativador do fator  $\kappa\beta$

**rhBMP:** Proteína recombinante morfogenética do osso humano

**RM:** Ressonância Magnética

**SERs:** “*Skeletal-related events*”, denominação universal para os eventos relacionados com o esqueleto ocorridos num paciente com metastização óssea

**SNP:** “*Single Nucleotide Polimorphism*” - polimorfismo de nucleótido único

**TC:** Tomografia Computorizada

**TGF:** Fator de Crescimento Tumoral

**TO:** Terapia com ozono

**VEGF:** Fator de crescimento vascular endotelial

## ÍNDICE

AGRADECIMENTOS .....	IV
ABREVIATURAS.....	V
RESUMO .....	1
PALAVRAS-CHAVE: .....	1
ABSTRACT.....	2
KEY-WORDS:.....	2
INTRODUÇÃO .....	3
MATERIAL E MÉTODOS .....	7
DESENVOLVIMENTO.....	8
1. BIFOSFONATOS.....	8
A. Ácido Zoledrónico.....	9
2. BRONJ.....	10
A. Prevalência e incidência .....	11
B. Fatores de Risco .....	12
I. Fatores relacionados com a terapêutica com bifosfonatos .....	12
II. Fatores locais.....	13
III. Fatores relacionados com a medicação, demográficos e sistémicos .....	14
IV. Fatores genéticos .....	14
C. Diagnóstico.....	14
D. Estadiamento .....	18
3. TRATAMENTO DA BRONJ .....	20
A. Terapia conservadora.....	22
I. Antibioticoterapia.....	24
B. Terapia Cirúrgica.....	26
C. Terapias Adjuvantes .....	32



I.	Plasma Rico em Plaquetas (PRP), Plasma rico em plaquetas e leucócitos (L-PRP), Plasma rico em fatores de crescimento (PRFC) e Plasma Rico em Fibrina (PRF) .....	32
II.	Ácido hialurónico e aminoácidos .....	34
III.	Oxigénio Hiperbárico (OH) .....	35
IV.	Laser de Baixa Potência (LBP) .....	35
V.	Terapia com Ozono (TO) .....	36
VI.	Hormona da Paratiróide (PTH) .....	36
VII.	Proteína Morfogenética Recombinante do Osso Humano (rhBMP) .....	37
VIII.	Outros fármacos .....	37
D.	Relação com os Estádios .....	37
E.	Tratamentos recomendados .....	39
F.	Em Portugal .....	39
4.	MRONJ .....	42
CONCLUSÃO .....		44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....		45
ANEXOS .....		49
Tabela I: Diferentes propostas de classificação de estadiamento das lesões de BRONJ .....		50
Tabela II: Proposta de estadiamento dimensional das lesões de BRONJ proposto por Favia <i>et al.</i> .....		52
Tabela III: Estadiamento da BRONJ proposto pela AAOMS .....		53
Tabela IV: Estadiamento das lesões de BRONJ e abordagem terapêutica proposta por Favia <i>et al.</i> .....		54
Tabela V: Estadiamento da BRONJ e estratégias de tratamento (segundo a AAOMS) .....		55
Declaração de Autoria do trabalho apresentado .....		56
Parecer do Orientador para entrega definitiva do trabalho apresentado .....		57

## RESUMO

Os bifosfonatos pertencem ao grupo dos fármacos anti-reabsortivos ósseos que são administrados a pacientes com cancro de mama com metastização óssea, fornecendo não só um tratamento intercetivo, ao reduzir as complicações ósseas experienciadas por estes pacientes com aumento da taxa de sobrevivência dos mesmos, como preventivo ao promover uma ação antitumoral. No entanto, apresentam alguns efeitos adversos como a osteonecrose dos maxilares, definida como *osteonecrose dos maxilares derivada da terapêutica com bifosfonatos* (BRONJ).

O tratamento da BRONJ é controverso, não existindo um protocolo claro e baseado na evidência científica para a atuação nos diversos estadios. O profissional de saúde é então responsável por decidir a abordagem terapêutica a praticar baseando-se na literatura já descrita e na experiência clínica detida.

A terapia conservadora, efetiva na diminuição da progressão da doença e no alívio da infeção do osso exposto, e a cirúrgica são as opções terapêuticas descritas. As terapias adjuvantes como o plasma rico em plaquetas, o oxigénio hiperbárico e o laser de baixa potência, têm sido testadas e investigadas no sentido de melhorar os resultados obtidos.

Esta revisão bibliográfica pretende elucidar o médico dentista para as opções de tratamento existentes possibilitando a sua atuação com o protocolo mais adequado para cada caso e, enunciar, como forma de fornecer evidência clínica, o protocolo instituído em Portugal.

## PALAVRAS-CHAVE:

Osteonecrose dos Maxilares, Bifosfonatos, BRONJ, Cancro de Mama, Tratamento

## ABSTRACT

Bisphosphonates are bone anti-reabsorptive drugs, which are administrated to patients with breast cancer with bone metastasis providing not only a interceptive treatment to reduce bone complications experienced by these patients with increased survival rate but also, to promote a preventive treatment through their anti tumor action. Therefore, there are some adverse effects such as osteonecrosis of the jaw, defined as “*Biphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw*” (BRONJ).

Treatment of BRONJ is still controversy and there is not a clear and based on scientific evidence protocol for each stages of the disease. The dentists are then responsible for deciding the therapeutic approach to practice based on the literature already described and in their clinical experience.

The conservative therapy, which is effective in reducing disease progression and in easing the infection of exposed bone, and surgical therapy are the therapeutic options described until now. The adjuvant therapies such as platelet-rich plasma, hyperbaric oxygen and the low-level laser, have been tested and investigated to improve the results.

This literature review aims to elucidate the dentist to the existing treatment options and thus allow their practise with the most appropriate protocol for each case and enunciate, as a way to provide clinical evidence, the protocol performed in Portugal.

## KEY-WORDS:

*Osteonecrosis of the jaw, Bisphosphonates, BRONJ, Breast Cancer, Treatment*

## INTRODUÇÃO

O cancro de mama é a doença maligna mais comum na mulher bem como a mais mortal. Em Portugal são diagnosticados por ano 4500 novos casos numa população feminina de 5 milhões.<sup>1,2</sup> A morbilidade e mortalidade associadas devem-se essencialmente a falha orgânica devido a metástases que têm como alvo principal o esqueleto, sendo diagnosticadas metástases ósseas em cerca de 75 a 80% das mulheres que morreram pela doença.<sup>2,3,5</sup>

Na mulher em pré-menopausa, a quimioterapia é capaz de induzir a falha dos ovários e consequentemente a redução precoce nos níveis de estrogénio levando a perda óssea. Na mulher em pós-menopausa a aromatase é a principal responsável pela produção de estrogénios. Como tal, os inibidores da aromatase, também usados no tratamento oncológico, reduzem os níveis de estrogénio no sangue levando a perda óssea.<sup>6,7,8,9</sup> Todas as mulheres com cancro de mama apresentam, portanto, uma predisposição para o desenvolvimento de eventos relacionados com o esqueleto (SREs) resultante da elevada reabsorção óssea presente, demonstrada pelo elevado nível de marcadores do *turnover* ósseo, sendo o risco maior após o primeiro evento ocorrido.<sup>6,9</sup> “*Skeletal-related events*” (SERs) é, então, a denominação atribuída aos eventos ocorridos no osso num paciente com metastização neste local. Os SREs representam a maior causa de morbilidade nos pacientes oncológicos e implicam um conjunto de procedimentos como a radioterapia e cirurgia ósseas para aliviar a dor, prevenir e tratar fraturas e complicações como dor, compressão da espinal medula e hipercalcemia relacionada com a doença maligna.<sup>5,10,11</sup> Em média, as mulheres com cancro de mama metastático vivenciam 4 eventos relacionados com o esqueleto durante o decorrer da doença.<sup>5</sup>

O processo de reabsorção óssea é regulado por três proteínas: RANK, RANKL (que ativa os precursores osteoclásticos) e OPG. Os osteoblastos secretam RANKL e M-CSF (fator de estimulação de colónias de monócitos). Uma vez que o M-CSF é expresso constitutivamente, são os níveis de RANKL e OPG que controlam a osteoclastogénese. As células tumorais, por sua vez, secretam citocinas e fatores de crescimento como a proteína relacionada com a hormona da paratiróide (PTHrP), IL-1, IL-6, IL-8, IL-11 e TNF- $\alpha$  responsáveis pela expressão de RANKL nos osteoblastos e células estromais, que

se liga ao RANK presente nas células precursoras dos osteoclastos, induzindo a reabsorção óssea. As moléculas resultantes da reabsorção óssea promovem o crescimento e nutrição das células tumorais.<sup>6</sup>

A terapêutica à base de bifosfonatos em pacientes com cancro de mama representa uma estratégia farmacológica sustentada essencialmente em duas vertentes: intercetiva e preventiva, esta última mensurável apenas após 1 ano de terapêutica.<sup>8,12</sup>

Os bifosfonatos são análogos do pirofosfato, em que a molécula de oxigénio é substituída pelo átomo de carbono formando uma cadeia P-C-P. A alteração das duas cadeias laterais ligadas ao carbono origina os diferentes tipos de bifosfonatos com afinidade distinta para o osso dependendo dos átomos de fosfato terminais e com consequentes níveis de eficácia ímpares.<sup>13,14</sup>

A atuação intercetiva baseia-se na sua capacidade osteoprotetora e passa pelo combate à diminuição da densidade mineral óssea devido à acentuada diminuição dos níveis de estrogénio circulantes, resultantes quer da menopausa natural, quer da terapia de supressão ovariana, os quais são reguladores negativos da osteólise óssea, através da inibição da reabsorção óssea.<sup>15,13</sup> Este fármaco atua diretamente nos osteoclastos reduzindo, por um lado, o recrutamento e proliferação dos seus precursores e, por outro, induzindo a sua apoptose. Pela inibição do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), os bifosfonatos também são moléculas antiangiogénicas.<sup>13,14</sup> Adicionalmente, os bifosfonatos podem ainda influenciar positivamente os osteoblastos.<sup>16</sup> Desde 1990, os bifosfonatos têm sido o tratamento de primeira escolha para a prevenção dos SREs em pacientes com metastização óssea, motrando uma redução entre 30 a 40% destes eventos.<sup>5,9,14</sup> Uma vez capazes de reduzir a dor óssea, diminuem o recurso a analgésicos e a radiação para o osso.<sup>9</sup>

Na sua vertente preventiva, revelada por dados que comprovam um número menor de células tumorais disseminadas nestes pacientes, os bifosfonatos parecem atuar através de um mecanismo hormono independente, abrindo caminho a hipóteses que sugerem a sua intervenção na inibição da angiogénese, modulação dos mecanismos imunes, indução da apoptose de células tumorais, prevenção da sua ligação ao osso e da interação com células estaminais mesenquimatosas e efeitos indiretos nos fatores de crescimento. Efetivamente, existem várias teorias: por um

lado, são capazes de interromper fatores de crescimento derivados da medula que estimulam a proliferação de células tumorais que em associação com a indução da morte dos osteoclastos cria um microambiente ósseo hostil à sobrevivência das células neoplásicas; noutra perspetiva, por serem tóxicos e capazes de induzir a morte celular matam diretamente as células tumorais e diminuem o agregado celular capaz de abandonar a mama e alcançar outros locais do corpo; outras pesquisas realizadas atribuem a prevenção a reações imunológicas responsáveis pela morte celular ou a efeitos antiangiogénicos que previnem o crescimento do tumor.<sup>8,12,17</sup> Existem estudos que evidenciam este efeito antitumoral dos bifosfonatos através de uma redução significativa na recorrência de eventos do cancro de mama e corroborados por outros que defendem a administração imediata do fármaco mesmo quando a perda de densidade mineral ainda não é mensurável.<sup>18</sup>

Os bifosfonatos, independentemente da via de administração são armazenados na matriz óssea mineralizada, principalmente nas áreas com maior *turnover* ósseo, ou permanecem, numa reduzida percentagem, não metabolizados, sendo excretados pelos rins. Como tal, apresentam uma semivida longa, permanecendo cerca de 142 horas no sangue e até 10 anos no osso.<sup>13,14,17,19</sup>

Apesar das vantagens na melhoria da qualidade de vida do paciente oncológico, os bifosfonatos apresentam alguns efeitos adversos, nomeadamente a Osteonecrose dos Maxilares, vulgarmente descrita como BRONJ, derivado da expressão inglesa "*Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the jaw*". Para além dos efeitos a nível da reabsorção óssea já enunciados, este fármaco promove a apoptose dos queratinócitos reduzindo e destruindo a barreira imunológica da mucosa oral e impede o organismo de reparar as lesões microscópicas que surgem nos maxilares.<sup>17,20</sup> O sinergismo resultante da conjugação do *stress* induzido pelos bifosfonatos nas células do estroma da medula óssea com a quimioterapia, fatores de comorbilidade associados ao cancro, diminuição da vascularização, microfraturas ósseas e microrganismos vindos do periodonto, atuam aumentando a incidência de doenças e diminuindo o limiar de sensibilidade a favor da osteonecrose.<sup>14</sup>

O médico dentista deverá estar familiarizado com esta patologia, sendo conhecedor das situações e condições que lhe dão origem e os fatores de risco a ela associados, atuando primeiramente na sua prevenção. Uma vez instalada, o

profissional de saúde deverá saber reconhecer a sua presença e agir no sentido de promover a cura ou, nas situações em que tal não é possível, adequar as estratégias de intervenção no sentido de parar a evolução da mesma aliando estratégias terapêuticas a métodos paliativos na tentativa de assegurar um nível mínimo de qualidade de vida compatível com as demais tarefas do quotidiano.

Com esta revisão bibliográfica pretende-se conhecer a BRONJ, estatística e clinicamente, e os protocolos de tratamento possíveis para os pacientes com cancro de mama sujeitos a terapêutica com bifosfonatos e compará-los com os protocolos realizados em Portugal.

## MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização desta dissertação foram pesquisados e analisados artigos publicados em revistas indexadas através da base de dados pubmed. Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos basearam-se no acesso ao texto integral com um limite temporal de 5 anos, usando o termo MeSH *“Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw”* e as palavras-chave *“breast cancer”, “biphosphonates”, “osteonecrosis”* e *“treatment”*.

Adicionalmente, foram incluídos artigos recomendados na mesma base de dados acima referida como sendo relacionados com o tema e que cumpriam os limites temporais estipulados.

Para o conhecimento do protocolo aplicado em Portugal para o tratamento da BRONJ foi analisado o estudo recente realizado no IPO de Coimbra, cedido pelos autores do mesmo.



## DESENVOLVIMENTO

### 1. BIFOSFONATOS

Os Bifosfonatos foram primeiramente usados no início de 1900 na indústria química pelas suas propriedades anticorrosivas. Os ensaios em humanos ocorreram posteriormente em 1960, onde se constataram melhorias em pacientes com miosite ossificante. Os estudos experimentais que se seguiram permitiram a sua aplicação no tratamento da Doença de Paget e osteogénese imperfeita, duas patologias sem tratamento até então.<sup>20</sup>

Estes fármacos dividem-se em dois grandes grupos: os que contém azoto (bifosfonatos nitrogenados) e os que não contém azoto, resultando em diferentes potenciais anti-reabsortivos e consequentemente, distintas formas de uso clínico e método de administração. Os pertencentes ao primeiro grupo (ácido zoledrónico, pamidronato, ibandronato, alendronato e risedronato), após se ligarem à superfície da hidroxiapatite, são interiorizados pelos osteoclastos presentes na superfície óssea e promovem a apoptose da célula pela inibição da enzima farnesil-pirofosfato sintase – enzima chave na regulação da via do ácido mevalonato essencial para a produção de colesterol, esteróis e lípidos isoprenóis-, prevenindo a prenilação de certas GTPases transdutoras de sinal como Ras, Rho e Rac, fundamentais nas actividades desempenhadas pelos osteoclastos. Por outro lado, os bifosfonatos que não contém azoto, sem aplicabilidade nestes pacientes, são metabolizados em análogos do ATP, o que causa a degradação celular.<sup>1,13,17,18</sup> Estudos indicam a participação dos bifosfonatos na precipitação dos minerais cálcio e fósforo do osso.<sup>20</sup>

Existem sete tipos de bifosfonatos aprovados para uso clínico pela *Food and Drug Administration* (FDA): alendronato, residronato, ibandronato, etidronato, tiludronato, zoledronato e pamidronato, sendo os cinco primeiros de toma oral e os últimos dois administrados via intravenosa.<sup>14</sup>

O zoledronato 4mg e pamidronato 90mg são os bifosfonatos mais usados na terapêutica do cancro de mama metastático, sendo administrados de forma intravenosa a cada 3-4 semanas.<sup>14</sup> Caso haja problemas com a administração

intravenosa do bifosfonato, a toma oral de alendronato parece ser uma alternativa eficaz.<sup>21</sup>

A seleção do bifosfonato é realizada tendo em conta o seu perfil de eficácia, segurança e observância.<sup>9</sup> A prescrição deverá ter em conta o estado geral do paciente e o prognóstico geral.<sup>11</sup>

#### **A. Ácido Zoledrónico**

O ácido zoledrónico apresenta um perfil farmacológico único, possuindo alta afinidade para ligação ao osso, alto potencial anti-reabsortivo e potente atividade antitumoral, sendo o mais usado na terapêutica para doentes oncológicos.<sup>8,14</sup> Este bifosfonato para além de estar relacionado com episódios de recorrência de cancro mais baixos, tem mostrado eliminar células tumorais micrometastáticas do osso medular. É responsável pela redução do risco de fraturas ósseas em 21% e diminui o risco de morte em 19%, fatores interdependentes, na medida em que, qualquer tipo de fraturas osteoporóticas aumenta o risco de morte.<sup>8</sup> Recentemente, foi identificada relação deste fármaco com a angiogénese, traduzida na presença de níveis reduzidos de fatores de crescimento vascular endotelial (VEGF).<sup>22</sup>

Associados ao seu efeito terapêutico, o ácido zoledrónico apresenta efeitos colaterais nefastos, estando descrita uma incidência de 0,52% de BRONJ, sendo caracterizada por uma evolução menos previsível quando comparada com outros bifosfonatos.<sup>8,17</sup> Estudos indicam que a probabilidade de provocar osteonecrose é 9,5 vezes superior quando comparado com outros bifosfonatos.<sup>23</sup> Há autores que, de forma a minorar esta probabilidade, aconselham uma toma alternada deste fármaco com infusões mensais durante o primeiro ano e trimestrais nos anos seguintes ou ainda outros que defendem o uso de “períodos de férias farmacológicas” para minimizar a longa exposição, apesar da longa semivida já comprovada dos bifosfonatos.<sup>23,24</sup>

Considera-se, contudo, que este grupo de fármacos apresenta um risco-benefício positivo, sendo uma terapia atrativa para pacientes com cancro de mama

metastático, embora ainda existam estudos recentes que refutam o seu uso rotineiro.<sup>8,25</sup>

## **2. BRONJ**

A Osteonecrose dos maxilares é uma condição patológica rara, mas revestida de graves complicações, associada à terapêutica com agentes modificadores ósseos, descrita pela primeira vez por Marx em 2003 e caracterizada pela presença de hipocelularidade, deiscência tecidual, necrose óssea crónica e/ou lesões osteolíticas radiograficamente visíveis. É definida como uma área de osso necrótico exposto na região maxilofacial ou mandibular que não cicatriza num período de 8 semanas, após ter sido identificada pelo profissional de saúde, num paciente que recebe ou esteve exposto a administração oral ou intravenosa de um bifosfonato, sem história de radioterapia na região craniofacial.<sup>11,14</sup>

A etiologia não está claramente definida, existindo um conjunto de mecanismos que tentam explicar o seu aparecimento: inibição da remodelação óssea, processos vasculares através dos efeitos antiangiogénicos, infeção e inflamação devido aos microrganismos da cavidade oral, predisposição genética, através polimorfismos que afetam o metabolismo e excreção dos fármacos, interferindo com cadeias do metabolismo ósseo e da cicatrização dos tecidos, e interações farmacológicas, nomeadamente entre bifosfonatos e fármacos quimioterapêuticos.<sup>16,26,27</sup> Outras hipóteses são ainda colocadas relacionando a patofisiologia da BRONJ com a toxicidade do tecido mole pela indução da apoptose, decréscimo da proliferação das células epiteliais orais e pela inibição da capacidade de cicatrização dos queratinócitos e disfunções imunes.<sup>22,28</sup>

Alguns autores defendem que a BRONJ representa o estadio final de uma osteomielite prévia, baseados na origem comum dos osteoclastos e macrófagos, ambos originados pela mesma linhagem de células estaminais, argumentando que a supressão induzida pelos bifosfonatos alcança estas células do sistema imunitário, tornando o indivíduo mais suscetível à propagação de infeções.<sup>13</sup>

As características anatómicas e fisiológicas dos maxilares explicam a suscetibilidade dos mesmos a esta patologia. A ossificação é principalmente intramembranosa, ao contrário do que ocorre em ossos longos e vértebras. Em contraste com a medula vermelha dos ossos longos com funções protetoras na resposta curativa do osso, os maxilares apresentam medula caracteristicamente gorda, apresentando medula óssea hematopoiética localizada, estando, portanto menos protegidos e com maior susceptibilidade a complicações.<sup>23</sup> Nestes ossos é alcançada uma alta concentração dos bifosfonatos devido aos elevados *turnover* e vascularização, potenciados pela estrutura nobre altamente irrigada do ligamento periodontal. Os tecidos orais apresentam, ainda, uma elevada sensibilidade aos níveis de fosfato e pirofosfato, bem como a alterações do ratio fosfato/pirofosfato. Adicionalmente, as forças mastigatórias para além de contribuírem para o rápido *turnover* ósseo no periodonto, são capazes de induzir microfraturas no osso acelular, avascular e necrótico originado pelos bifosfonatos. A mucosa fina facilmente traumatizável permite a entrada de microrganismos no osso necrosado e agrava a situação já estabelecida de necrose óssea, já que os produtos produzidos pelas bactérias têm sido associados a um aumento de reabsorção óssea e a uma diminuição da sua formação.<sup>14,17,29</sup>

#### **A. Prevalência e incidência**

Não existe um valor amplamente aceite para a incidência da BRONJ, sendo aferidos valores diferentes consoante o estudo. Varun *et al.* indica uma prevalência de 2,8% numa população de pacientes com cancro de mama metastático tratados com zoledronato (27,2%) ou pamidronato (9,2%), isoladamente ou em associação (63,6%).<sup>14</sup> Outros estudos indicam uma incidência cumulativa de 2,9 a 4,4% em pacientes com cancro de mama que tomaram bisfosfonatos.<sup>20</sup>

## **B. Fatores de Risco**

A existência de diversos fatores com influência no aparecimento da osteonecrose permite classificar a etiologia da mesma como multifactorial, e permitiu o desenvolvimento de diferentes classificações para a subdivisão dos mesmos.<sup>20,23,22</sup>

Em semelhança ao proposto pela *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) e de forma a facilitar a análise dos mesmos, os fatores de risco subdividem-se em quatro categorias distintas: fatores relacionados com a terapêutica com bifosfonatos, fatores locais, fatores relacionados com a medicação, demográficos e sistémicos e fatores genéticos.<sup>22</sup>

### **I. Fatores relacionados com a terapêutica com bifosfonatos**

O tipo de bifosfonato, a dose, a forma de administração e a duração da exposição exercem um efeito evidente no surgimento da condição patológica estudada e são os que reúnem maior consenso entre a comunidade científica.<sup>11,30</sup>

A BRONJ é associada, principalmente, a uma longa toma de bifosfonatos nitrogenados, nomeadamente zoledronato e pamidronato, provavelmente devido à elevada biocapacidade associada à administração intravenosa quando comparada com a oral – aproximadamente 50% dos bifosfonatos administrados de forma intravenosa alcançam a matriz óssea comparados com 1% conseguida pela oral através da absorção gastrointestinal.<sup>11,14,31</sup> O risco aumenta em proporção à dose cumulativa.<sup>17</sup>

O tempo médio de tratamento com bifosfonatos relacionados com o surgimento de osteonecrose em pacientes com cancro de mama metastático é de 72 meses para o pamidronato e de 18 para o zoledronato.<sup>11,14</sup> Ruggiero *et al.* identificou taxas de incidência de 0,6% a 1 ano, 0,9% a 2 anos e 1,3% em 3 anos de tratamento.<sup>22</sup>

## II. Fatores locais

Os fatores locais podem ser subdivididos em quatro grupos distintos.<sup>22</sup>

O primeiro diz respeito ao tratamento operatório, onde a cirurgia alveolar apresenta um papel de destaque representando o evento precipitante que mais vezes surge descrito, precedendo lesões de osteonecrose em 51 a 62% dos casos. Adicionalmente outros procedimentos cirúrgicos no âmbito da implantologia, endodontia e periodontologia com exposição e manipulação ósseas, chegam a ser referidos como responsáveis pelo aumento do risco em sete vezes, apesar de não suportados pela evidência. Existem, contudo, casos idiopáticos descritos.<sup>14,17,19,20,29</sup>

Os fatores anatómicos são também mencionados, uma vez que a BRONJ surge mais vezes na mandíbula (73%) do que na maxila (22,5%), podendo, no entanto, surgir em ambos (4,5%). A menor vascularização presente na mandíbula pode explicar estes resultados.<sup>17,22</sup> Contudo, Furtado *et al.* concluiu no seu estudo que a estrutura anatómica do osso não é um fator condicionante ou determinante para as diferenças de prevalência entre a maxila e a mandíbula. Por outro lado, neste mesmo estudo refere que a região dos molares e pré-molares, nomeadamente do sexto sextante, são as mais afetadas provavelmente pelo maior trauma mastigatório exercido naquela região.<sup>29</sup> As áreas com exostoses, torus e cristas oblíqua externa e interna recobertas por uma mucosa fina são as mais suscetíveis.<sup>14,17,19,20</sup>

A presença de doenças orais concomitantes relaciona-se com o aumento do risco de desenvolver BRONJ. Assim, doenças inflamatórias pré-existentes como doença periodontal e patologia periapical estão presentes em cerca de 50% dos indivíduos que desenvolveram a patologia.<sup>14,17,19,20</sup> Contudo, a extração dentária é o tratamento mais vezes praticado para o tratamento das patologias mencionadas anteriormente, podendo existir confusão aquando da análise destes dois parâmetros, resultando numa sobrevalorização da extração dentária como procedimento dentário amplamente relacionado com a BRONJ.<sup>22</sup>

Ainda neste âmbito, é de salientar que não existem fatores que sejam indicadores preditivos que o paciente irá desenvolver osteonecrose após tratamento dentário cirúrgico.<sup>26</sup>

### **III. Fatores relacionados com a medicação, demográficos e sistémicos**

O género e a idade são evocados como fatores de risco, uma vez que a osteonecrose surge mais frequentemente em mulheres e em idosos.<sup>19,20,26</sup> O sexo, pode, contudo, ser fator de confundimento uma vez que o cancro de mama como doença subjacente é bastante mais frequente no sexo feminino.<sup>22</sup>

A toma concomitante de outros fármacos é também mencionada, nomeadamente quimioterapêuticos e glicocorticóides.<sup>14,17,19,20</sup>

As condições causadoras de morbilidade como a obesidade, diabetes e anemia são relacionadas com a maior predisposição para o desenvolvimento da doença.<sup>17</sup>

O uso de prótese, indutora de trauma, também é descrito como fator de risco.<sup>17</sup>

O estilo de vida, nomeadamente o consumo de álcool, tabaco, sedentarismo, má nutrição e pobre higiene oral, é também associado ao aparecimento desta patologia. No entanto, uma vez instalada, hábitos tabágicos e periodontite parecem não contribuir para a progressão da osteonecrose.<sup>17,26</sup>

### **IV. Fatores genéticos**

No que diz respeito aos fatores genéticos, os genes envolvidos em vias relacionadas com o metabolismo do fármaco e a homeostasia óssea parecem exercer o seu papel no aparecimento desta lesão. Um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) no intrão 8 do gene CYP2C8 é fortemente associado à osteonecrose quando o alelo T está presente.<sup>14,22</sup>

### **C. Diagnóstico**

A osteonecrose é diagnosticada através da história médica e do exame oral. Clinicamente, pode apresentar-se assintomática durante semanas, meses ou anos e tornar-se sintomática quando os tecidos circundantes se tornam inflamados e/ou

infetados. O paciente pode apresentar queixas de dor, eritema, ulceração, mobilidade dentária, alterações de sensibilidade na área afetada ou até mesmo parestesia quando há proximidade com o nervo mandibular. (Ilustração 1) Quando a maxila é afetada, sinusite crónica associada ou não a fístula oro-antral pode estar presente. A dificuldade em colocar a prótese, problemas com a mastigação e halitose também são descritas.<sup>14,17,26</sup>

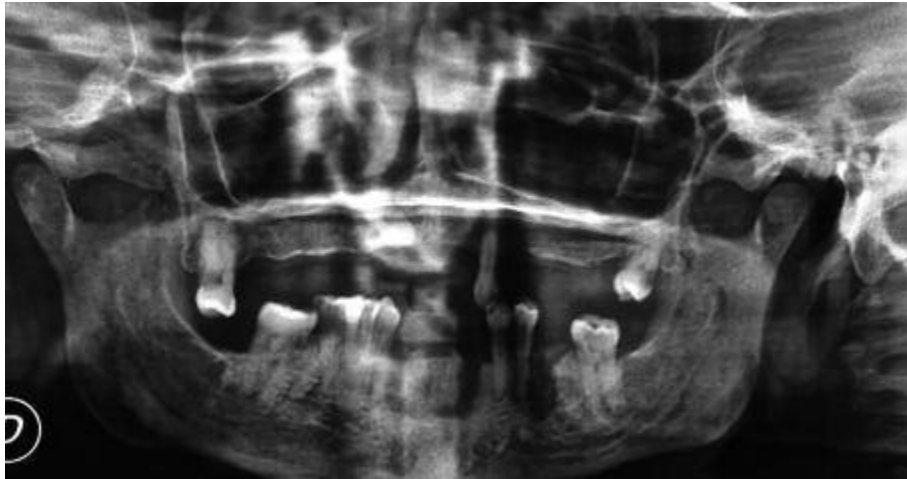


**Ilustração 1:** Aspecto macroscópico de uma lesão de BRONJ, adaptado de Álvares Furtado I, Franco Caldas C, Lança F, Salvado e Silva F. *Anatomic factors related to bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: a Portuguese retrospective study. Acta Med Port. 2012;25(2):106-110.*

É possível que a BRONJ seja erroneamente diagnosticada como metástase e como tal, os exames auxiliares de diagnóstico, complementares à observação clínica, assumem extrema importância nesta diferenciação, nomeadamente o estudo histopatológico da lesão. Contudo, outros exames podem ser requeridos como a Radiografia Panorâmica, a Tomografia Computorizada (TC), a Ressonância Magnética (RM) e a Cintigrafia. Na realidade foi demonstrada consistência entre as imagens da TC e RM e os achados histopatológicos das lesões de BRONJ e como tal, é possível inferir que o recurso a estes estudos radiológicos pode auxiliar no diagnóstico precoce e minimizar as biópsias desnecessárias, apesar de mandatórias quando a abordagem terapêutica instituída é a cirúrgica.<sup>31,32,33</sup>

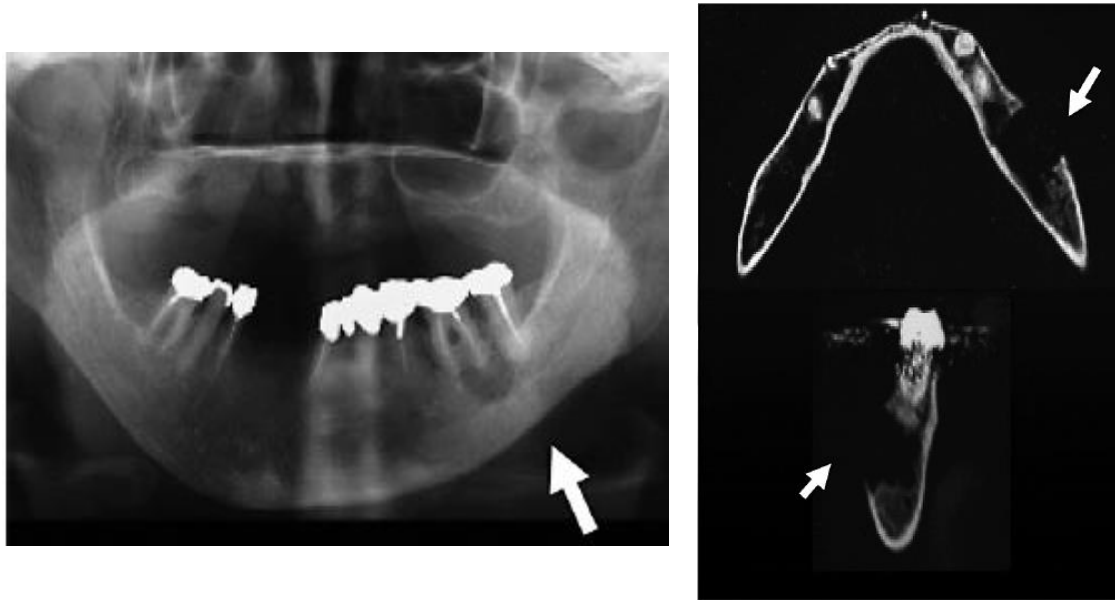


Sinais radiográficos caracterizados por uma área radiolúcida similar a osteomielite e espessamento do ligamento periodontal se uma área extensa de osso está envolvida podem ser visíveis. (Ilustração 2) Num estudo de Bocanegra-Pérez *et al*, 76% dos casos estudados apresentavam imagens radiolúcidas, apresentando um tamanho médio de 2,3cm na primeira visita.<sup>26</sup>



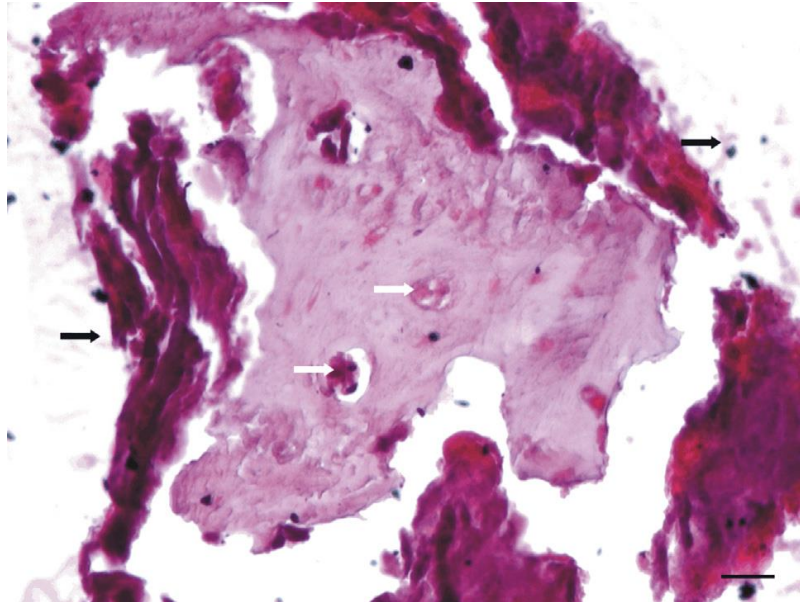
**Ilustração 2:** Ortopantomografia com zona radiolúcida característica das lesões de BRONJ antes do tratamento, adaptado de Gómez-Moreno G, Arribas-Fernández MC, Fernández-Guerrero M, *et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw 2 years after teeth extractions: A case report solved with non-invasive treatment. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18:1391-1397.*

Os resultados da TC para uma lesão de osteonecrose, embora não específicos e como tal necessitando de diagnóstico diferencial com patologias como a osteomielite esclerosante crónica, osteonecrose e Doença de Paget são: esclerose óssea, reação periosteal e sequestros ósseos em estadios mais avançados. (Ilustração 3) Este exame é pedido para permitir avaliar a extensão da lesão mais detalhadamente, bem como o envolvimento do seio maxilar. Os achados da RM incluem um baixo sinal em T1-ponderada, T2-ponderada e recuperação de inversão (IR).<sup>26,31</sup>



**Ilustração 3:** Ortopantomografia e imagens de TC de lesão de BRONJ, adaptado de Nomura T, Shibahara T, Uchiyama T, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ) in Japanese population: a case series of 13 patients at our clinic. Bull Tokyo Dent Coll. 2013;54:117-125.

O exame histológico pode revelar áreas de mucosa oral com hiperplasia epitelial, fibrose e inflamação crónica juntamente com tecido ósseo necrosado e espículas ósseas basofílicas com bordos indicativos de reabsorção (Ilustração 4) e inflamação aguda com colónias bacterianas predominantemente de *Actinomyces spp.*<sup>17,26,28,33</sup>



**Ilustração 4:** Exame histológico de lesão de BRONJ evidenciando zonas de reabsorção óssea (setas negras) e osteoclastos multinucleares (setas brancas), *adaptado de Embryol RJM. Clinical and histopathological studies using fibrin-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. 2014;55(3):961-964.*

O prognóstico desta condição patológica pode ser considerado bom se diagnosticada precocemente.<sup>34</sup>

#### **D. Estadiamento**

Existem numerosas propostas para o estadiamento das lesões de BRONJ, baseados nos achados clínicos, mas com falhas no que diz respeito à orientação que o cirurgião necessita. Ruggiero *et al.* propôs um sistema de estadiamento baseado nos sinais e sintomas com três níveis ao qual a AAOMS acrescentou mais recentemente um novo estadio 0. Marx dividiu os estadios em subestadios consoante as dimensões da lesão e Bedogni *et al.* combinou fatores clínicos e radiográficos (Tabela I). Favia *et al.* propõe uma classificação que aborda a BRONJ para melhor orientar a abordagem do cirurgião (Tabela II).<sup>22,35,36</sup>

Alguns estudos propuseram a inclusão de achados radiográficos isoladamente para definir a BRONJ. Contudo, a AAOMS refuta tal hipótese uma vez que tal poderia

resultar numa subestimação da real frequência da doença, por incluir falsos positivos.<sup>22</sup>

Por se tratar da classificação com mais representatividade na comunidade científica e a que mais vezes surge citada, é na proposta da AAOMS que este artigo se baseia, a qual classifica a BRONJ segundo 5 estadios. (Tabela III).<sup>22</sup>

Os pacientes são considerados “*Em risco*” caso exista história de terapêutica com bifosfonatos sem existir osso necrótico aparente.<sup>22</sup>

O “Estadio 0” é a variante sem exposição da BRONJ, no qual estão presentes sinais e sintomas não específicos da condição patológica. É considerado o estado prodrómico da BRONJ. Este estadio pode ocorrer em pacientes que já apresentaram outros estadios da doença. Os sinais não específicos referem-se a odontalgia não explicada por causa odontogénica, dor óssea persistente no maxilar passível de irradiar para a região da articulação temporomandibular, dor sinusal que pode estar associada a inflamação e espessamento da parede do seio maxilar e alteração da função neurossensitiva. A perda dentária não explicada por doença periodontal crónica e a presença de fístula periapical ou periodontal não associada a necrose pulpar causada por cáries, trauma ou restaurações são os achados clínicos possíveis. Radiograficamente pode estar presente perda ou reabsorção de osso alveolar não atribuída a doença periodontal crónica, alterações na densidade óssea trabecular e ausência de formação óssea no alvéolo pós-extração, regiões de osteosclerose envolvendo o osso alveolar ou circundando o osso basal e espessamento ou escurecimento do ligamento periodontal (espessamento da lâmina dura, esclerose e diminuição do espaço do ligamento periodontal).<sup>22</sup>

Os pacientes no “Estadio 1”, assintomáticos, podem apresentar os achados radiográficos mencionados anteriormente localizados na região do osso alveolar para além da presença de osso exposto e necrótico ou fístulas que sondam para o osso.<sup>22</sup>

No “Estadio 2” encontram-se pacientes com osso exposto e necrótico ou fístulas que sondam para o osso, tipicamente sintomáticos que também podem apresentar os achados radiográficos mencionados limitados à região do osso alveolar.<sup>22</sup>

O “Estadio 3” é o mais grave e refere-se a pacientes que apresentem osso exposto e necrótico ou fístulas que sondam para o osso associadas a infeção com um

ou mais dos seguintes sinais: osso necrótico exposto com extensão além da região do osso alveolar (ramo e bordo inferior na mandíbula, seio maxilar e zigomático na maxila) que resulta em fratura patológica, fístula extraoral, comunicação oronasal ou oroantral ou osteólise com extensão ao bordo inferior da mandíbula e chão sinusal.<sup>22</sup>

O risco de progressão do estadio 0 é desconhecido, apesar de muitos estudos indicarem que mais de 50% dos pacientes com estadio 0 progrediram para os demais.<sup>22</sup>

### 3. TRATAMENTO DA BRONJ

O tratamento da osteonecrose é complexo e controverso. As normas são recomendadas de acordo com o estadio da lesão, cabendo ao profissional de saúde a difícil tomada de decisão quanto ao procedimento mais adequado para cada caso atendendo que: na literatura descrita a evidência científica bem documentada é escassa, as recomendações terapêuticas baseiam-se na opinião de especialistas com baixo nível de evidência e as *guidelines* para o manuseamento da BRONJ não existem.<sup>22,31,36</sup> A abordagem terapêutica é multidisciplinar e engloba a ação não só do médico dentista como também do oncologista e cirurgião maxilofacial quando necessário.<sup>24</sup>

Existindo diferentes classificações, há diferentes estratégias de tratamento propostas. Assim, como mencionado anteriormente, Favia *et al.* sugere uma abordagem orientadora para os cirurgiões (Tabela IV).<sup>35</sup> No entanto, as abordagens mais citadas são, novamente, as propostas pela AAOMS (Tabela V).<sup>22</sup>

Os principais objetivos do tratamento da osteonecrose são reduzir a dor, controlar a infecção dos tecidos duro e mole e minimizar a ocorrência ou progressão de necrose óssea.<sup>19,20</sup>

A prevenção assume um papel de relevo na diminuição do risco de aparecimento da osteonecrose, passando de uma incidência 3% para 0,7% quando este tipo de medidas são tomadas, sendo recomendado que o paciente, antes de iniciar a terapêutica com bifosfonatos, seja submetido a uma avaliação dentária minuciosa e caso seja necessário, efetue tratamento. Na necessidade de procedimentos dentários invasivos, o início da terapêutica deverá ser adiado entre 14

a 21 dias, até que o processo de cicatrização óssea inicial do alveolo ocorra.<sup>9,11,17,19</sup> Concomitantemente com a terapêutica, os pacientes deverão manter uma higiene oral ótima com escovagem eficaz, uso de fio dentário e bochechos com colutórios fluoretados, associar o uso de condicionar de tecidos para minimizar o trauma na mucosa no caso de serem portadores de próteses removíveis e evitar procedimentos dentários invasivos que envolvam a manipulação do osso e periosteio.<sup>11,37</sup> A profilaxia antibiótica pode prevenir a ocorrência de osteonecrose após procedimentos dentários.<sup>20</sup> Posteriormente a qualquer intervenção cirúrgica oral, os pacientes devem ser monitorizados com regularidade nomeadamente após 1 semana, 1 mês, 3 meses, 6 meses e 1 ano. Durante o decorrer da terapêutica devem ser realizadas avaliações dentárias a cada 6-12 meses com destarizações para a remoção da placa infra e supra-gengival.<sup>20</sup>

Os profissionais de saúde que acompanham o paciente que toma bifosfonatos e desenvolve osteonecrose dos maxilares são responsáveis pela decisão de suspender ou não a terapêutica. O critério para iniciar ou parar a terapia com bifosfonatos quando o osso se apresenta lesado não está bem definida, uma vez que não há evidência suficiente que suporte nenhuma das opções clínicas. As opiniões variam consoante os autores, havendo quem defenda que a cessação da toma auxilia na estabilização da lesão e reduz o risco de aparecimento de uma nova e dos sintomas a ela associados, e outros que afirmam que a interrupção da mesma não implica necessariamente um efeito positivo na cicatrização e só deverá ser considerada numa minoria, onde o tratamento passa pela cirurgia, uma vez que, não só pode exacerbar o processo avascular como prejudicar a doença oncológica subjacente do paciente.<sup>17,19,31</sup> Esta argumentação pode representar uma visão demasiadamente simplificada da farmacocinética desta classe farmacológica, não reconhecendo o impacto que pode resultar do decréscimo da concentração do fármaco na superfície óssea ao inibir os osteoclastos e outros tipos celulares, como as dos tecidos moles.<sup>38</sup>

Efetivamente, há evidência científica que a descontinuação pré-cirúrgica parece não influenciar os resultados obtidos no estadio 1.<sup>32</sup> Hinson *et al.*, na tentativa de verificar a importância do tempo em que a cessação da terapêutica é instituída, mostrou que quanto mais tarde for suspensa a terapêutica, mais tempo é necessário para a resolução da exposição óssea com tratamento cirúrgico. Adicionalmente, neste

mesmo estudo, pacientes que continuaram a tomar bifosfonatos após o início do tratamento exibiram atrasos na resolução de sintomas (média de 12 meses), comparativamente com os que descontinuaram antes (3 meses) e aquando do início do tratamento (6 meses). Assim, independentemente do tratamento aplicado e do estadio da lesão, a descontinuação dos bifosfonatos antes ou aquando do início do tratamento é associada a uma resolução dos sintomas mais rápida.<sup>38</sup>

O tempo de interrupção também não é consensual. Franken *et al* defende a interrupção num período prévio mínimo de 3 meses antes da intervenção dentoalveolar invasiva.<sup>20</sup> Diel *II*, por sua vez, recomenda a cessação da terapêutica 1 mês antes e 1 mês após a intervenção cirúrgica.<sup>13</sup> Kim *et al.* aconselha um período mínimo 4 meses de interrupção da toma antes da cirurgia.<sup>39</sup> A diferença temporal assenta, ainda, em fatores como a duração da toma de outros fármacos considerados de risco, como os esteróides e a quimioterapia e a presença de outras patologias como a diabetes.<sup>38</sup>

Os elementos para alcançar o sucesso no tratamento da BRONJ ainda não estão totalmente identificados, apesar de alguns fatores parecerem essenciais, como a remoção de todo o osso necrosado, a realização de tratamentos dentários profiláticos por rotina, a redução da carga microbiana associada às lesões de BRONJ e o encerramento justo e livre de tensão dos bordos da ferida no caso de abordagem cirúrgica.<sup>40</sup>

O protocolo instituído após diagnóstico de BRONJ inclui as terapias médica ou conservadora e cirúrgica, bem como as abordagens adjuvantes.<sup>35</sup>

#### **A. Terapia conservadora**

A abordagem conservadora tenta melhorar o estadio da doença e evitar a sua progressão através de medidas não invasivas. Os bochechos com antimicrobianos, a limpeza e desinfeção local do osso exposto e fístula, o controlo da dor através de fármacos analgésicos, a prescrição de antibióticos e o apoio nutricional são as estratégias conservadoras implementadas. A clorhexidina em concentrações de 0,12% ou 0,2% é o colutório mais vezes prescrito. Irrigações com iodopovidona também são

recomendadas. A educação para a higiene oral aliada a consultas periódicas e regulares, para além da relevância já mencionada na prevenção, é de extrema importância na terapêutica conservadora nestes pacientes, atendendo a que, devido à terapia antitumoral, estão suscetíveis ao aparecimento de condições adversas como mucosites e xerostomia causadoras de dor e desconforto com consequente prejuízo na qualidade de vida.<sup>28,36,41</sup>

É de salientar que o debilitado estado de saúde, as alterações anatómicas presentes no osso após recessão cirúrgica, a falta de tecido mole e as complicações decorrentes de abordagens cirúrgicas repetidas aumentam o risco de insucesso e prolongam o tempo de hospitalização para os doentes que já se encontram num estadio oncológico terminal. Nestes casos, o uso de um obturador protético representa a alternativa conservadora a cirurgias repetitivas, para a reabilitação de defeitos maxilares seccionados com comunicação oroantral na zona posterior da maxila com dimensões limitadas. (Ilustração 5) Esta opção protética é usada na abordagem a sequelas de defeitos maxilares como sejam a perda de capacidade mastigatória, estética deficiente, fala hipernasal, perturbação da deglutição e vazamento de fluido nasal com resultados estéticos e funcionais satisfatórios. A presença de dentes adjacentes aumenta a retenção do obturador, a qual pode ser potenciada com grampos de retenção e boa adaptação nas margens do defeito. Apesar de todos os obturadores serem parcialmente suportados pela mucosa oral, nos pacientes estudados não se observou a recorrência da doença. No entanto, estes pacientes devem ser monitorizados regularmente para rebasamento frequente da prótese como prevenção de uma distribuição desigual das forças oclusais traumáticas. E importante consciencializar que esta é uma alternativa terapêutica a um procedimento cirúrgico reconstrutivo, não substituindo a abordagem primária baseada nos métodos conservadores já descritos.<sup>42</sup>





**Ilustração 5:** Obturador protético, adaptado de Troeltzsch M, Probst F, Troeltzsch M, Ehrenfeld M, Otto S. Conservative management of medication-related osteonecrosis of the maxilla with an obturator prosthesis. *J Prosthet Dent.* 2015;113(3):236-241. doi:10.1016/j.prosdent.2014.08.010.

Muitos estudos demonstram que a terapia conservadora permite apenas a estabilização da necrose ou uma ligeira melhoria, não possibilitando a cura da BRONJ.<sup>41</sup>

## I. Antibioticoterapia

Existem vários estudos que evocam a participação das bactérias na etiologia da osteonecrose, suportando o uso de terapia antibacteriana para o tratamento da mesma.<sup>19</sup> A redução da carga bacteriana intraoral minimiza o risco de infeção do osso necrótico exposto e consequentemente, a progressão da doença.

A análise microbiológica do osso necrótico permite a identificação das bactérias envolvidas na lesão para a prescrição do antibiótico mais adequado. A espécie mais vezes associada à BRONJ é a *Actinomyces spp*, bactéria caracteristicamente presente na placa bacteriana, tornando-se importante averiguar se são resultantes de uma infeção supurativa ou de culturas superficiais.<sup>22,37</sup> No entanto, Bocanegra-Pérez *et al* detectou outras bactérias, nomeadamente *Streptococcus mitis* e *Streptococcus milleri* e microrganismos gram negativos como a *Enterobacter cloacae*, *Prevotella spp.* e *Fusobacterium spp.*<sup>24,26</sup>

O recurso à antibioticoterapia é realizado quando existe infeção da região da lesão evidenciada por supuração ou abscesso e inflamação local, associada ou não a dor.<sup>36</sup>

Os antibióticos de primeira escolha, prescritos isoladamente ou em associação, são os que apresentam largo espectro, nomeadamente a amoxicilina com ácido clavulânico, ampicilina, metronidazole ou clindamicina. Outros antibióticos como a eritromicina, ciprofloxacina, e doxiciclina também surgem descritos. A administração é frequentemente oral, apesar de poder ser necessária, em casos severos e refratários, a administração intravenosa.<sup>36</sup> A existência de um complexo biofilme no osso necrótico com bactérias, fungos e vírus pode exigir terapias mais sofisticadas.<sup>22,23</sup>

Quando diagnosticada BRONJ, é aconselhada a prescrição de antibióticos antes e após tratamentos dentários juntamente com bochechos com clorhexidina na tentativa de prevenir o surgimento de complicações e evitar a progressão da lesão.<sup>23</sup> Existem, no entanto, autores que preconizam uma administração cíclica de antibióticos que consiste na toma do fármaco durante 8 dias com um período de 10 dias de interrupção, num mínimo de 3 ciclos.<sup>35</sup>

O grande problema da terapêutica antimicrobiana oral ou sistémica são os resultados clínicos curtos, isto é, a melhoria do abscesso, dor e salivação é, muitas vezes, seguida de uma recaída com o reaparecimento de sintomas e de infeção após um período de cerca de 3 semanas. Outra desvantagem com a aplicação isolada desta terapêutica relaciona-se com a incapacidade dos pacientes suportarem os efeitos laterais da toma da mesma a longo prazo. A evolução da doença para um estadio superior também não é rara, bem como a possibilidade do desenvolvimento de resistências com a toma prolongada.<sup>32,33,35</sup>

A ineficácia de muitos antibacterianos pode ser explicada pela constante exposição os microorganismos característicos do meio oral.<sup>23</sup>

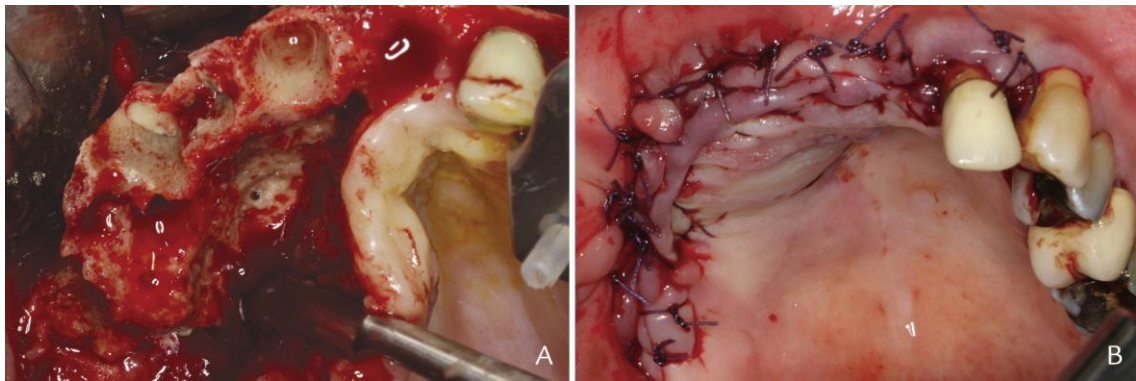
O tempo de terapêutica varia de 10 dias a 3 semanas.<sup>36</sup>

## **B. Terapia Cirúrgica**

Baseado na evidência que o osso exposto com margens irregulares e os sequestros formados aumentam o risco de inflamação e infeção, devendo, por isso, ser eliminados, a terapia cirúrgica parece ser a mais efetiva em todos os estadios e assenta em duas abordagens distintas, sendo subdividida em cirurgia conservadora e cirurgia extensa.<sup>41,43</sup>

Quando só a sequestrotomia e/ou o desbridamento cirúrgico superficial do osso necrótico são contemplados considera-se cirurgia conservadora, a qual chega a atingir taxas de cura superiores a 50%. Taxas mais elevadas são alcançadas com a associação da mesma a terapias adjuvantes como o uso de laser e PRP.<sup>41</sup> A curetagem local apesar de permitir a redução, mas não a eliminação total do osso necrótico, demonstra-se vantajosa na diminuição das margens ósseas afiadas que traumatizam os tecidos moles.<sup>9,36,33</sup>

A abordagem cirúrgica extensa pressupõe a ressecção do osso maxilar marginal ou segmentar, frequentemente sob anestesia geral. (Ilustração 6) A ressecção de osso maxilar marginal é a remoção do osso necrótico incluindo todo o processo alveolar com extensão até margens sangrantes viáveis. Favia *et al.* defende a inclusão de um mínimo de um centímetro de osso viável com a preservação de estruturas nobres e vasos, bem como, do osso cortical para melhorar a reossificação e cicatrização. A ressecção de osso maxilar segmentar visa a remoção de um segmento da mandíbula, impedindo a progressão da necrose e é recomendada apenas para casos severos devido aos elevados níveis de morbilidade e à diminuição da qualidade de vida provocada.<sup>24,41</sup> Este tipo de cirurgia alcança melhores resultados se associada a guias fluorescentes para detecção das margens ósseas e ao PRP.<sup>35,41</sup>



**Ilustração 6:** A--> Fotografia intraoperatória de intervenção cirúrgica invasiva com visualização de osso necrosado antes da recessão; B--> Imagem intraoperatória após recessão óssea e encerramento primário da ferida, adaptado de Troeltzsch M, Probst F, Troeltzsch M, Ehrenfeld M, Otto S. *Conservative management of medication-related osteonecrosis of the maxilla with an obturator prosthesis. J Prosthet Dent.* 2015;113(3):236-241. doi:10.1016/j.prosdent.2014.08.010.

A incisão mucosa deve ser realizada no sentido de promover uma cobertura mucoperióssea livre de tensão na área de exposição óssea, sendo que as deiscências mucosas e as fístulas, devem ser incluídas na mesma e a mucosa marginal removida, uma vez que se apresenta alterada.<sup>33,40</sup>

Nos casos com envolvimento do seio maxilar, a técnica Caldwell-Luc é aplicada.<sup>35</sup>

A reconstrução de defeitos ósseos como a comunicação oroantral pode ser conseguida com a abordagem cirúrgica através de retalhos locais ou distantes com obtenção de resultados satisfatórios no nível de qualidade de vida do paciente. A escolha da terapêutica reabilitadora baseia-se em fatores como o tamanho e anatomia do defeito, osso residual, tecido mole de suporte existente, dentição presente, doenças subjacentes e saúde geral do paciente. Para defeitos largos com geometria complexa são recomendados retalhos livres microvasculares, enquanto que os obturadores fornecem um resultado satisfatório em defeitos maxilares unilaterais e fístulas oroantrais com extensão vertical limitada e na presença de um palato mole intacto.<sup>42</sup>

A cirurgia óssea ultra-sónica, eficaz no tratamento da BRONJ, cria linhas de corte seletivas e micromimétricas permitindo uma integridade perfeita das paredes

osteotomizadas com perda óssea mínima e um aumento precoce de BMPs e outras proteínas, capazes de controlar o processo inflamatório e estimular a reossificação. A piezocirurgia apresenta, simultaneamente, ação bactericida contra bactérias Gram + como a *Escherechia coli* e Gram – como *Bacillus Subtilis* e interfere na redução das células inflamatórias presentes no osso. De forma a combater a agregação entre as bactérias para formação de biofilme, o qual contribui para o aumento da inflamação e da necrose da lesão, a cavitação originada com a ativação do instrumento piezoeléctrico apresenta um efeito letal superior a 85% nas mesmas pela rutura da membrana originada pelos numerosos ciclos de explosões potentes de bolhas na periferia dos microrganismos. A irradiação descrita é superior quando, aos ultrassons, se associam antibacterianos. Estes dados permitem, ainda, concluir que o uso de pontas ultrassónicas aquando da extração, por cerca de 2 minutos, pode diminuir a carga bacteriana presente no alveolo após a exodontia e consequentemente reduzir o risco de desenvolvimento de uma lesão de BRONJ. Os instrumentos vibratórios ultrassónicos podem ainda ser aplicados, até à remoção da sutura, sobre os pontos, no mínimo 3x/dia, após a irrigação da ferida com solução salina e peróxido de hidrogénio para diminuir a contaminação da zona cirúrgica.<sup>35,44</sup>

Para a realização deste tipo de cirurgia existem várias pontas ultrassónicas consoante o objetivo seja remover o osso necrótico superficial, separar o sequestro ou alisar o local. (Ilustração 7)<sup>35</sup>



**Ilustração 5:** Aparelho de cirurgia ultrassônica e pontas vibratórias existentes: *scraper* para a remoção do osso necrótico superficial, *straight* e *orthogonal* para separar o sequestro - a primeira para cortar no lado vestibular e lingual/palatino e a segunda para cortar os lados mesiais e distais do sequestro; após a remoção do sequestro e antes de suturar o local cirúrgico, usam-se duas pontas redondas para alisar o local- uma angulada para a região oclusal da crista alveolar e uma recta para um acesso mais fácil às zonas vestibular e lingual/palatino da região posterior, adaptado de *Blus C, Szmukler-Moncler S, Giannelli G, Denotti G, Orrù G. Use of Ultrasonic Bone Surgery (Piezosurgery) to Surgically Treat Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ). A Case Series Report with at Least 1 Year of Follow-Up. Open Dent J. 2013;7:94-101.*

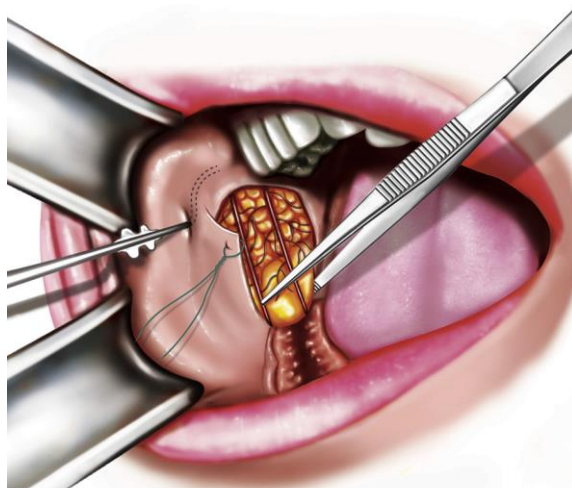
doi:10.2174/1874210601307010094

Em qualquer um dos tipos de cirurgia enunciados, os sequestros deverão ser eliminados até que osso vivo seja alcançado. Em comparação com as áreas não afetadas, o osso necrosado é tipicamente mais escuro e amarelado e devido à diminuição da porosidade é mais leve e circundado por zonas de esclerose, mais duras e vascularizadas. No entanto, é importante referir que o sangramento ósseo, apesar de ser considerado um indicador de viabilidade óssea, não corresponde histologicamente na perfeição com osso vital, não podendo ser considerado o parâmetro mais fiável na determinação das margens. No sentido de potenciar o sucesso da remoção de osso necrosado, os cirurgiões têm acesso a diferentes métodos para determinar as margens ósseas, apesar da ausência de uma técnica totalmente fiável. Certos aparelhos radiológicos de diagnóstico auxiliam nesta identificação, nomeadamente a TC. As

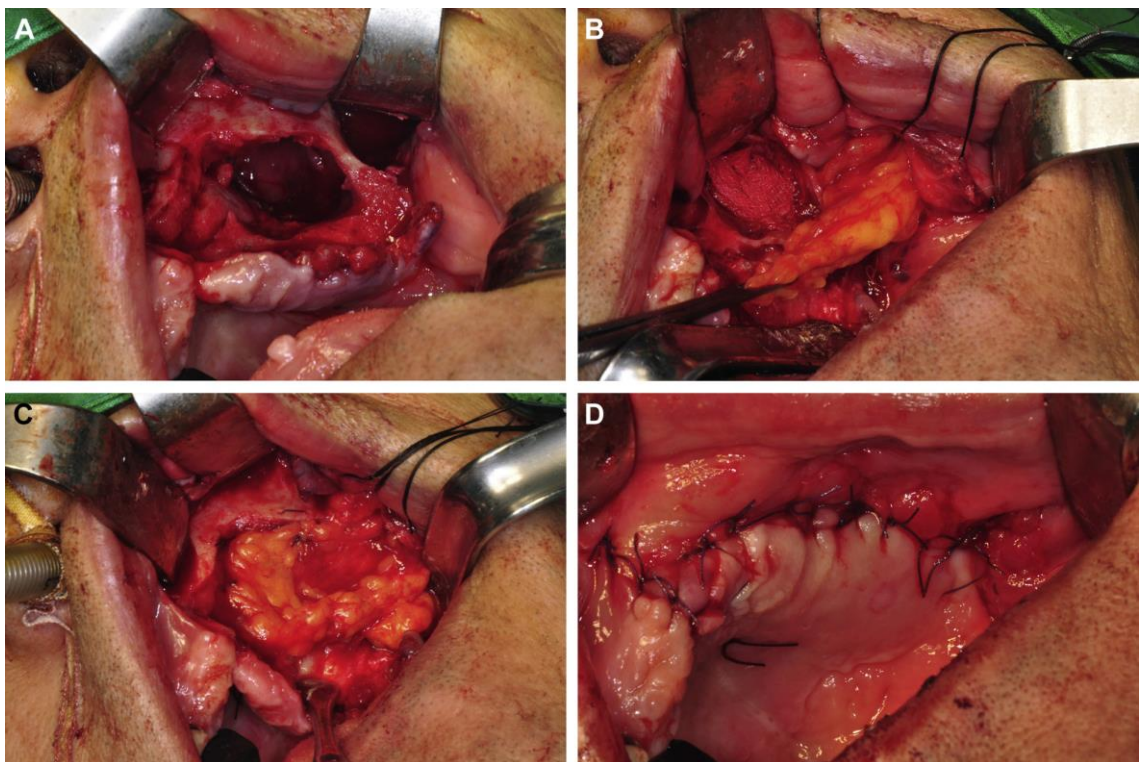
lâmpadas WOOD após a toma de tetraciclina 250mg 4x/dia, que se ligam ao cálcio do osso, principalmente em zonas de remodelação e aposição ósseas, durante um mínimo de 3 dias ou doxiciclina 100mg 2x/dia durante 10 dias, a qual é incorporada no novo osso, permitem o delineamento das mesmas já que o osso vivo emite fluorescência e o osso necrosado surge sem fluorescência ou com uma fluorescência pálida/descolada. Existem, ainda, estudos que revelam que mesmo na ausência de tetraciclina, o osso vital apresenta auto-fluorescência.<sup>32,33,40,43,45</sup>

Para alcançar uma cicatrização completa e proteger o local pode ser necessário recorrer à adição de tecido mole através da realização de retalhos. Os retalhos de mucosa locais, para além de limitados à correção de pequenos defeitos, têm exibido resultados reduzidos devido à fraca vascularização. Assim, retalhos microvasculares podem ser uma alternativa mais fiável em regiões pouco vascularizadas e em defeitos ósseos largos da mucosa oral. Contudo, esse tipo de retalhos apresenta como desvantagens a morbilidade do local dador, a pouca estética e o tempo pós-operatório extenso. O uso de retalho de tecido adiposo bucal surge descrito na literatura como sendo efetivo no recobrimento de um defeito ósseo relativamente grande já que o tecido adiposo é altamente vascularizado e possui células estaminais com capacidade de diferenciação em células da linhagem mesodérmica como as endoteliais, promotoras da angiogénese e células ósseas para formação de matriz osteóide. (Ilustrações 8 e 9) A proximidade do local dador (bochecha) permite que a cirurgia seja realizada num único momento operatório. O encerramento de comunicações oroantrais e oronasais com este tipo de retalho foi associado a um índice de falha reduzido e a uma morbilidade mínima do local dador.<sup>46,47</sup>





**Ilustração 6:** Retalho de tecido adiposo bucal (repare-se na identificação com sonda do ducto do canal de Stenon), adaptado de Rotaru H, Kim M-K, Kim S-G, Park Y-W. *Pedicle Buccal Fat Pad Flap as a Reliable Surgical Strategy for the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(3):437-442. doi:10.1016/j.joms.2014.09.023.



**Ilustração 7:** Procedimento cirúrgico para colocação do retalho de tecido adiposo bucal, adaptado de Rotaru H, Kim M-K, Kim S-G, Park Y-W. *Pedicle Buccal Fat Pad Flap as a Reliable Surgical Strategy for the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(3):437-442. doi:10.1016/j.joms.2014.09.023.



A abordagem cirúrgica, em combinação com a terapia antibiótica prescrita por norma um dia antes da cirurgia e mantida até a remoção da sutura sensivelmente 10 dias após a intervenção, tem-se mostrado eficaz na promoção de um cuidado paliativo duradouro com resolução da dor e infeção.<sup>32,40</sup>

Apesar dos bons e estáveis resultados, essencialmente na erradicação do osso necrótico, a abordagem cirúrgica é acompanhada por um período pós-operatório complicado.<sup>17,19</sup>

Adicionalmente, e após terem sido publicados vários estudos que mostram que o tempo livre de doença após intervenção cirúrgica é alto, o objetivo com este tipo de abordagem não deverá ser apenas paliativo.<sup>41</sup>

O período de follow-up é de extrema importância, recomendando-se a observação do paciente uma vez por semana durante o primeiro mês, duas vezes por mês nos 2 meses seguintes e mensalmente nos 6 meses seguintes. O follow-up deverá ser mantido a cada 4 meses.<sup>32</sup>

### **C. Terapias Adjuvantes**

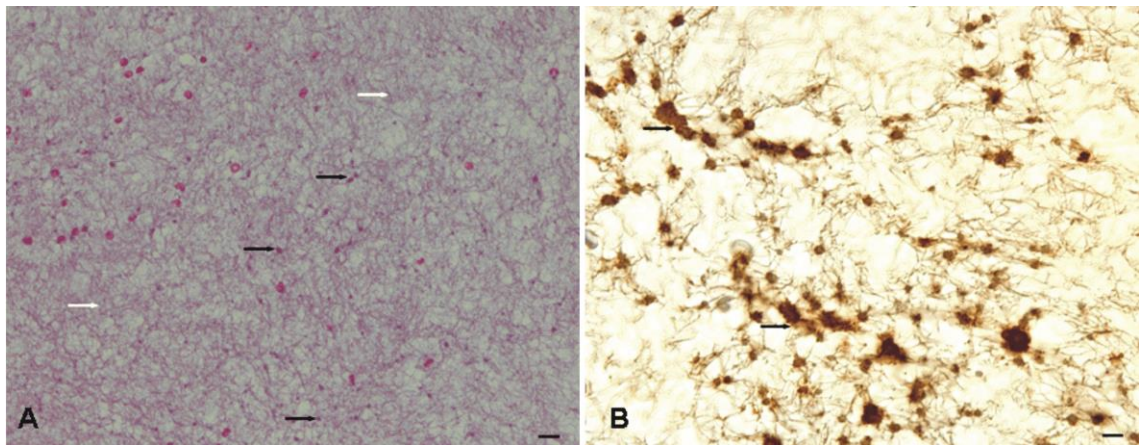
As terapias adjuvantes, são, por norma, praticadas em associação com as terapias conservadoras e/ou cirúrgicas.<sup>32, 33,38,</sup>

#### **I. Plasma Rico em Plaquetas (PRP), Plasma rico em plaquetas e leucócitos (L-PRP), Plasma rico em fatores de crescimento (PRFC) e Plasma Rico em Fibrina (PRF)**

Existem diferentes tipos de plasma que diferem na sua forma de obtenção e preparação laboratoriais. De uma forma geral, os plasmas enunciados apresentam um importante papel na biologia óssea, nomeadamente no aumento da regeneração e reparação e sendo autólogos são biocompatíveis e seguros. O PRP atua através de diversos fatores de crescimento que promovem a vascularização. O seu pH é ligeiramente mais ácido que o do sangue, sendo, portanto, menos favorável ao crescimento bacteriano. As melhorias na cicatrização da ferida quando a abordagem

cirúrgica foi seguida de colocação de PRP, comparadas com a abordagem cirúrgica simples, foram superiores.<sup>43,48</sup> O L-PRP apresenta potenciais efeitos na proliferação, diferenciação, imunidade e infeção e apresenta, em semelhança com o anterior, resultados positivos quando a patologia é tratada cirurgicamente.<sup>26</sup> Com o PRFC são, também, descritos ganhos na vascularização e regeneração nos tecidos ósseos e epitelial, bem como aceleração no processo de epitelização e na redução da inflamação.<sup>48</sup> O PRF funciona através da desgranulação dos grânulos  $\alpha$  das plaquetas com libertação de fatores de crescimento, os quais se ligam a recetores transmembranares de células estaminais mesenquimais, osteoblastos e células endoteliais, levando à formação de matriz e à produção de osteóide. Este plasma contém ainda três proteínas do sangue com propriedades de adesão celular para a osteocondução capazes de atuar como matriz para os tecidos conjuntivo e ósseo, possibilitando, ainda, a criação de condições para o desenvolvimento de microvascularização as quais funcionam como guias migratórias de células epiteliais para a sua superfície, especialmente para as células endoteliais necessárias à angiogénese. Assim, para além de acelerar o processo de cicatrização através da matriz de fibrina, o PRF fornece fatores de crescimento como o TGF- $\beta$  ou PGDF- $\beta$  libertados pelas plaquetas. O protocolo de aplicação, após remoção do sequestro ósseo e curetagem do local cirúrgico frequentemente, com abordagem conservadora prévia, passa pelo preenchimento das cavidades ósseas com o coágulo PRF, sendo as membranas PRF usadas para proteger o defeito ósseo e prevenir a invaginação da mucosa. Posteriormente, e para obter um encerramento hermético, nas margens da ferida, pode ser realizado um retalho mucoperiósseo. Após a cirurgia é prescrita terapia antibiótica. Este tipo de abordagem é vantajosa, principalmente, nos casos recorrentes de BRONJ. (Ilustração 10)<sup>28</sup>

Para além de uma estratégia terapêutica, o PRP pode reduzir o risco de aparecimento de lesão de osteonecrose dos maxilares em pacientes sob terapêutica com bifosfonatos intravenosos que necessitam de extração.<sup>48</sup>



**Ilustração 8:** A→Análise histológica de coágulo de PRF - fibrina (setas brancas) e plaquetas (setas negras); B→Imunocitoquímica de agregado de plaquetas CD61 positivas (setas negras), adaptado de Embryol RJM. *Clinical and histopathological studies using fibrin-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.* 2014;55(3):961-964.

## II. Ácido hialurónico e aminoácidos

A aplicação de ácido hialurónico e de aminoácidos como glicina, leucina, lisina e prolina mostra-se efetivo na aceleração do processo de cicatrização dos tecidos mole e duro, particularmente quando os defeitos ósseos são mínimos, através de melhorias na angiogénese, na proliferação de fibroblastos e osteoblastos, na biossíntese de colagénio e na produção de fatores de crescimento. O ácido hialurónico desempenha um papel importante na cicatrização tecidular pelo aprimoramento da diferenciação celular através da subregulação de antagonistas da BMP-2. Por sua vez, a lisina e prolina são importantes fatores metabólicos de regulação da síntese da matriz de colagénio durante a osteogénese. É aplicado em forma de gel, biodegradável e biocompatível, e revela-se capaz de reduzir a morbilidade pós-operatória, apresentando efeitos homeostáticos imediatos e antiedema. A sua viscosidade reduz a agregação bacteriana e consequentemente diminui o tempo de cicatrização e o tempo para a remoção de sutura, mesmo nas lesões que envolvem o seio tratadas com a técnica Caldwell-Luc.<sup>35,49</sup>

### **III. Oxigénio Hiperbárico (OH)**

A terapia com oxigénio hiperbárico parece aumentar a eficácia do tratamento médico e/ou cirúrgico pela melhoria da irrigação vascular, estimulação da proliferação celular e cicatrização com redução da dor. Contudo, a sua aplicação é controversa, existindo a evidência que a sua aplicação 2 vezes ao dia não revelou diferenças estatisticamente significativas quando comparada com o uso de terapia conservadora, com prescrição de antibiótico. Alguns autores defendem a sua prática nas situações em que a cicatrização da ferida está comprometida com remissão ou melhoria em 62,5% dos casos, enquanto que outros referem tratar-se de um método com resultados pouco previsíveis e nem sempre efetivo. As dúvidas relacionadas com o custo-eficácia e com o impacto na qualidade de vida, bem como acerca dos seus benefícios clínicos persistem.<sup>19,24,32,37,41</sup>

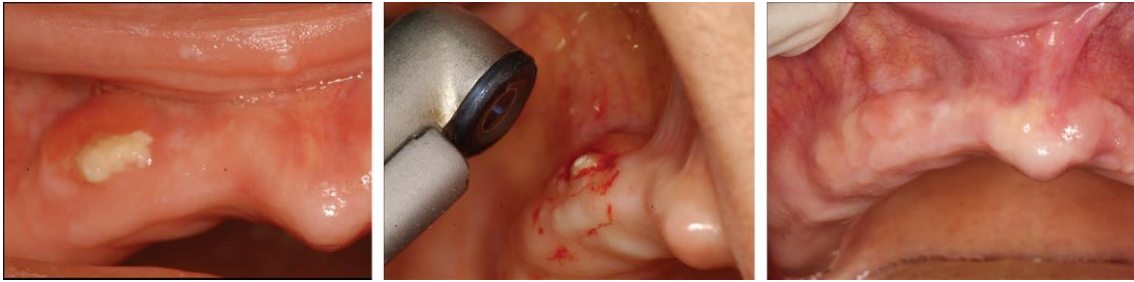
### **IV. Laser de Baixa Potência (LBP)**

O uso de laser permite a remoção de osso de forma eficaz sem produzir efeitos adversos térmicos nos tecidos adjacentes, apresentando ainda efeitos bactericidas, desintoxicantes e de bioestimulação que potenciam a regeneração óssea e auxiliam na cicatrização da ferida após cirurgia. O processo reparativo é melhorado pelo aumento dos osteoblastos e pela estimulação do crescimento de capilares.<sup>24,41</sup>

O laser é aplicado para eliminar o osso necrótico com produção de secções regulares. O laser de érbio penetra cerca de 0,1mm no tecido duro com segurança e precisão e o laser Nd:YAG permitiu um índice de cicatrização de cerca de 30%.(Ilustração 11)<sup>32,41</sup>

A terapia fotodinâmica aplicada através de laser de baixa potência pode ser usada para reduzir a inflamação previamente à cirurgia ou no caso de existirem distúrbios na cicatrização. Jakse *et al* tratou com sucesso, via granulação secundária, deiscências pós-operatórias com esta terapia.<sup>40</sup>

A sua limitação baseia-se na necessidade de cooperação, já que são necessárias várias visitas ao meio hospitalar nas primeiras 3 semanas após a cirurgia.<sup>35</sup>



**Ilustração 9:** Aplicação de laser Er:YAG em lesão de estadio 1 BRONJ com sucesso, *adaptado de Vescovi P, Merigo E, Meleti M, et al. Conservative Surgical Management of Stage I Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. 2014;2014.*

## **V. Terapia com Ozono (TO)**

A terapia com ozono, em semelhança ao enunciado para o OH estimula a proliferação celular e melhora a irrigação vascular e a cicatrização.<sup>32,35</sup>

## **VI. Hormona da Paratiróide (PTH)**

Doses sistémicas baixas da hormona da paratiróide recombinada humana (teriparatida) induzem a resolução dos sinais e sintomas da BRONJ através do aumento da densidade óssea, conseguido com a estimulação da formação óssea pelos osteoblastos, e da remodelação óssea. O seu uso deve ser limitado a 2 anos, já que estudos pré-clínicos revelam um aumento do risco de desenvolvimento de osteossarcoma quando tomada por longos períodos, não sendo por isso, aplicada em pacientes oncológicos.<sup>32,36</sup>

## **VII. Proteína Morfogenética Recombinante do Osso Humano (rhBMP)**

Existem mais de 20 proteínas morfogenéticas do osso (BMP) descobertas. A FDA aprovou a utilização de uma esponja absorvível de colagénio com uma forma recombinante da BMP-2, a qual estimula a formação e actividade de osteoblastos durante a cicatrização óssea, para o tratamento cirúrgico de lesões na coluna e cúbito, bem como na cirurgia implantar endóssea, de forma a estimular a formação óssea e promover a remodelação do osso. Um estudo efectuado em modelos animais aos quais se administraram bifosfonatos testou o uso da rhBMP-2 nos alvéolos pós-extração, tendo concluído que a rhBMP-2 aumenta significativamente o preenchimento e remodelação ósseos nas áreas de extração, suprimindo parte dos efeitos do ácido zoledrónico. Contudo, tal efeito não é observável em locais mais distantes. Por se tratar de um estudo recente e piloto neste âmbito, é necessária maior investigação para comprovar a eficiência do uso desta proteína.<sup>49</sup>

## **VIII. Outros fármacos**

A investigação para encontrar estratégias de tratamento eficazes continua. Novos fármacos são testados pela relevância de encontrar uma abordagem terapêutica satisfatória e não invasiva. Neste âmbito, estudos demonstraram que a pentoxifilina e o  $\alpha$ -tocoferol em associação com a terapia antimicrobiana resulta numa redução de 74% na área de exposição óssea e nos sintomas associados a estadios iniciais de BRONJ. Também o geranilgeraniol, segundo estudos *in vitro*, melhora a viabilidade e capacidade de migração dos osteoblastos, fibroblastos e células endoteliais com possível cicatrização da mucosa nos estadios 1. No entanto, é necessária mais investigação nesta área.<sup>32</sup>

### **D. Relação com os Estadios**

A informação e sensibilização para a condição patológica aliada a consultas regulares ao médico dentista para controlo conservador de potenciais situações de

risco para o desenvolvimento da BRONJ deverá ser comum a qualquer um dos estadios, sendo a base da atuação nos pacientes considerados em risco. Se, nestes pacientes, for necessária cirurgia oral, é mandatória a tomada de medidas preventivas anti-infeciosas e anti-inflamatórias e a minimização da exposição e trauma ósseos com encerramento primário da ferida.<sup>40,33</sup>

A abordagem realizada ao estadio 0, passa pelo controlo dos fatores de risco locais associado a métodos conservativos como bochechos com antissépticos, e prescrição de antibióticos, anti-inflamatorios e analgésicos.<sup>40</sup>

Para os estadios mais avançados, a escolha entre a abordagem cirúrgica ou conservadora é difícil e deve ser feita numa base individual.<sup>24</sup>

A cura parece ser possível em qualquer estadio, apesar dos resultados decrescerem com o avanço nos estadios. Os resultados são inferiores com terapêuticas não cirúrgicas, altos com a aplicação de terapia cirúrgica conservadora e ainda maiores quando se aplicam estratégias terapêuticas cirúrgicas extensas com ou sem assistência laser. As taxas de cura com tratamentos extensos são bastante similares em todos os estadios.<sup>41</sup>

O tratamento cirúrgico é, então, a abordagem terapêutica, com maior sucesso alcançado mesmo em estadios iniciais. Contudo, a decisão por uma abordagem deste tipo em estadios iniciais, nomeadamente no estadio 1, não é consensual, existindo quem proponha um meio termo defendendo que a terapia conservadora deve ser tentada e, nos casos não responsivos, com o objetivo de evitar a progressão da doença, deverá ser realizada terapia cirúrgica.<sup>32</sup>

Para estadios mais avançados, as intervenções são extensas e invasivas sendo realizadas sob anestesia geral. Em pacientes idosos, imunocomprometidos e/ou numa fase avançada da doença oncológica, a opção deverá ser uma intervenção cirúrgica mínima sob anestesia local.<sup>32</sup>

Apesar de nos pacientes em estado avançado não ser possível, na maioria das vezes, a obtenção de resultados positivos unicamente com a abordagem conservadora, o estadio 3 representa um desafio para os cirurgiões e prostodontistas, nos quais a eliminação dos sinais inflamatórios, origina defeitos ósseos de dimensões demasiado grandes para um previsível encerramento do defeito.<sup>36,42</sup>

Independentemente do estadio, áreas de osso necrótico causadoras de irritação no tecido mole e sequestros ósseos soltos devem ser removidos na tentativa de otimizar a cicatrização dos tecidos.<sup>22</sup>

De uma forma sucinta, a abordagem conservadora é mais associada a um tratamento do tipo paliativo, enquanto que o tratamento cirúrgico é capaz de possibilitar a cura do paciente.<sup>33</sup>

#### **E. Tratamentos recomendados**

O paciente diagnosticado com BRONJ não deve ser submetido a todos os tipos de tratamento no âmbito médico-dentário. Os tratamentos de higiene e restauradores podem ser realizados com segurança.<sup>9</sup> Para os dentes com mau prognóstico e, no sentido de evitar a abordagem cirúrgica, o tratamento endodôntico é o mais seguro.<sup>17</sup> A prótese dentária parcial fixa é a opção reabilitadora mais viável para reduzir o trauma induzido pelas próteses removíveis.<sup>23</sup> Em pacientes com próteses removíveis pode ser aplicado condicionador de tecidos.<sup>50</sup> Nestes pacientes não é possível realizar enxerto ósseo.<sup>35</sup> O uso de implantes está contra-indicada para pacientes oncológicos a tomar bifosfonatos.<sup>42</sup>

#### **F. Em Portugal**

O estudo retrospectivo realizado no IPO de Coimbra que incluiu a análise de pacientes com cancro de mama com metastização óssea submetidos a terapêutica com ácido zoledrónico 4mg administrado de forma intravenosa a cada 3 ou 4 semanas, num mínimo de 5 administrações, de Janeiro de 2009 a Dezembro de 2013, serviu de suporte para a análise do protocolo terapêutico instituído em Portugal.<sup>51</sup>

A ortopantomografia foi realizada em todos os pacientes. A TC e a análise anátomo-histológica foram os outros dois meios auxiliares de diagnóstico mais requeridos. A análise bacteriológica também é mencionada.



Aquando do diagnóstico de BRONJ, a terapêutica com bifosfonatos foi suspensa em todos os pacientes.

O tratamento aplicado seguiu o descrito na literatura. A abordagem terapêutica inicial foi predominantemente conservadora com reforços para a motivação da higiene oral e prescrição de colutórios antibacterianos com clorhexidina numa concentração de 0,12% para bochechos. Aos pacientes portadores de prótese era aconselhada a suspensão do seu uso no período pós-cirúrgico.

Nos pacientes em que tal era possível, foi realizado desbridamento cirúrgico com curetagem do local sob anestesia local. Contudo, na grande maioria dos pacientes, devido ao avançado estado da doença oncológica com necessidade de entubação endotraqueal e aplicação de sonda nasogástrica, foi frequentemente proposta a limpeza cirúrgica em bloco operatório sob anestesia geral.

A antibioticoterapia foi aplicada a todos os pacientes através da prescrição em associação de um comprimido duas vezes ao dia de amoxicilina + ácido clavulânico 875/125 mg e um comprimido de metronidazol 500 mg, também duas vezes ao dia, iniciada 5 a 8 dias antes da intervenção cirúrgica.

Relativamente à técnica cirúrgica, era realizada uma incisão linear com inclusão das fístulas de drenagem quando presentes com descargas oblíquas distais. Os sequestros ósseos foram removidos com peça de mão com irrigações com soluções de cloreto de sódio. A sutura era realizada com pontos simples usando fio Vycril 3/0. Apesar de reabsorvível, a remoção da sutura era realizada por norma 8 a 10 dias depois da cirurgia. Pós-cirurgicamente, para além da antibioticoterapia, era prescrito um comprimido de paracetamol 1000mg a cada 6 horas para a analgesia, tenoxicam, ibuprofeno ou nimesulida para ação anti-inflamatória e bochechos com colutório contendo clorhexidina com concentração de 0,12% três vezes por dia. Eram, ainda, realizadas recomendações no sentido do paciente realizar uma dieta mole e cremosa e praticar uma higiene oral correta e eficaz após as refeições.

Uma vez que grande parte das lesões de BRONJ foram diagnosticadas como pertencentes ao estadio 3 com elevada extensão, a maxilectomia parcial com plastia e curetagem foi muitas vezes praticada. Tratando-se de pacientes com prognóstico reservado, para os que apresentavam comunicações oroantrais e/ou orosinais,

foram obtidos modelos e confeccionados obturadores protéticos, evitando mais intervenções cirúrgicas com consequente aumento da morbilidade.

A plastia foi realizada com fibromucosa palatina após hemóstase e lavagem com solução contendo clorohexidina ou recorrendo a tecido da mucosa jugal, nomeadamente o retalho de tecido adiposo bucal.

Quando a lesão de osteonecrose envolvia dentes, os mesmos eram extraídos.

Como terapia adjuvante foi descrito o uso de PRP no local cirúrgico. Uma tela absorvível de celulose oxidada foi também usada.

O osso necrótico removido após intervenção cirúrgica era sempre enviado para análise anátomo-histológica.

Nos dentes com pulpíte foi realizado tratamento endodôntico radical e dada a indicação para a não realização de extrações.

Na maioria dos pacientes foi possível obter um cura total da lesão. Nos que tal não foi alcançado, permaneceram pequenas zonas de exposição óssea sem sintomatologia associada, considerando-se uma recuperação parcial.

No sentido de demonstrar a influência da doença subjacente no prognóstico da BRONJ, deste estudo fizeram parte dois pacientes, ambos diagnosticados com estadio 3. Num paciente observou-se encerramento mucoso total do palato após técnica cirúrgica invasiva, nomeadamente maxilectomia parcial. Outro paciente submetido ao mesmo tipo de abordagem, 4 meses e meio após a cirurgia e depois da colocação de oclusor não apresentava melhorias mantendo grande exposição óssea com sintomatologia dolorosa. Foi novamente requerido estudo radiográfico que não revelou dados anormais. Contudo, as posteriores queixas álgicas na região pré-auricular e ouvido direitos com alterações motoras da pálpebra direita sugeriam clinicamente outras alterações para além da osteonecrose, tendo, neste caso, sido diagnosticado progressão tumoral a nível da mandíbula direita com recurso a outros meios complementares de diagnóstico. É, portanto, de extrema importância, a monitorização regular destes pacientes para permitir a identificação precoce de situações semelhantes à descrita.

Após alta, eram marcadas consultas regulares para exame clínico, especialmente porque a maioria dos pacientes estudados apresentava doença periodontal associada a hemorragias, necessitando de destarizações frequentes. É

importante referir que estes pacientes, uma vez sob tratamento oncológico, e sendo as consultas de especialidade médico-dentária na mesma instituição, são examinados periodicamente, não existindo um período de *follow-up standardizado*.

#### 4. MRONJ

A AAOMS reuniu-se novamente em 2014, 5 anos após o último encontro realizado sobre a BRONJ, onde propôs a modificação da nomenclatura de “*Biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw*” (BRONJ) para “*Medication-related osteonecrosis of the jaw*” (MRONJ) devido à crescente associação de casos de osteonecrose com outras drogas anti-reabsortivas e antiangiogénicas como o denosumab e bevacizumab, respectivamente.<sup>22,26</sup>

Denosumab é um anticorpo humano contra o RANKL, com actividade superior à OPG, inibindo a reabsorção óssea através de um mecanismo distinto ao enunciado para os bifosfonatos.<sup>6,18</sup>

A comparação da terapêutica com bifosfonatos e denosumab não é uniforme. Existem ensaios que sugerem igual eficácia na redução das complicações ósseas e, apesar do denosumab apresentar menos efeitos adversos como pirexia, dor óssea, edema e falha renal, constataram um aumento na incidência de osteonecrose. Outros estudos demonstraram maior eficácia do denosumab na prevenção da dor e de complicações ósseas, bem como maiores melhorias na qualidade de vida relacionadas com a saúde.<sup>4,6</sup> Não há relato de toxicidade do tecido mole com o uso de denosumab.<sup>22</sup> Há ainda autores que evidenciam resultados semelhantes com a administração mensal de denosumab 120mg e ácido zolendróico 4mg no que diz respeito à sobrevivência global, à progressão da doença e aos níveis de complicações ósseas e de efeitos adversos severos, mas com o denosumab a apresentar superioridade no atraso e impedimento do aparecimento de tais complicações, contrastante com os níveis mais elevados de efeitos adversos renais e reacções de fase aguda detectados com o ácido zoledrónico.<sup>18,52</sup> A hipocalcemia ocorreu mais frequentemente com denosumab.<sup>52</sup> Este fármaco, em oposição ao verificado com os bifosfonatos, não apresenta efeito antitumoral, apesar de ensaios pré-clínicos

considerarem que a cadeia RANK/RANKL apresenta um papel na tumorigénese do cancro da mama.<sup>18</sup> Ao contrário dos bifosfonatos, os inibidores do RANKL não se ligam ao osso e os seus efeitos na remodelação óssea apresentam-se diminuídos após 6 meses de cessação terapêutica, permitindo a obtenção de resultados mais favoráveis quando a droga é suspensa, requerendo uma abordagem menos invasiva.<sup>22,36</sup> O denosumab apresenta, ainda, melhor eficácia e tolerabilidade e possibilita a administração por injeção subcutânea.<sup>5</sup>

As diferenças entre o denosumab e os bifosfonatos em relação à osteonecrose dos maxilares varia consoante o estudo, existindo autores que descrevem incidências similares – 2,0% e 1,5% em pacientes com cancro de mama que tomam denosumab e ácido zoledrónico, respectivamente, enquanto outros assumem que a toma de denosumab comparativamente com o ácido zoledrónico propicia incidências mais elevadas de osteonecrose dos maxilares.<sup>9,53</sup>

Bevacizumab, por sua vez, é uma droga antitumoral que atua no fator de crescimento do endotélio vascular que, uma vez relacionada com o surgimento da osteonecrose dos maxilares, reforça a relação da patofisiologia da mesma com a angiogénese. No entanto, embora a interrupção da angiogénese possa ser um fator de risco para o aparecimento da osteonecrose, a terapêutica com bevacizumab não parece ser um forte fator de risco.<sup>27</sup> Stopeck *et al.* relacionou a toma concomitante deste tipo de fármacos com fármacos anti-reabsortivos, indicando que 20% e 14% dos pacientes que desenvolveram osteonecrose com denosumab e ácido zoledrónico, respetivamente, estavam sob terapêutica antiangiogénica.<sup>52</sup>

## CONCLUSÃO

Os médicos dentistas são geralmente os primeiros profissionais a identificar situações suspeitas de BRONJ, encontrando-se numa posição privilegiada para atuarem em conformidade.

Após diagnóstico da condição patológica, a abordagem terapêutica é aplicada na tentativa de minimizar a morbilidade e preservar a função, com a obtenção de um encerramento mucoso estável associado a uma ausência de sintomatologia.

O tratamento cirúrgico é o que reúne maior consenso relativamente à eficácia entre a população médica. No entanto, em estadios iniciais de BRONJ deverá dar-se prioridade ao tratamento conservador. Não obtendo melhorias, aplicar-se-á o tratamento cirúrgico, o minimamente invasivo possível.

As terapias adjuvantes estão em constante avanço e têm revelado resultados positivos quando associadas às terapêuticas base, conservadoras ou cirúrgicas.

Tratando-se de pacientes oncológicos, deverá dar-se prioridade à qualidade de vida dos mesmos tendo em conta o prognóstico reservado frequentemente presente. Assim, por vezes é necessária uma abordagem mais conservadora para minimizar a morbilidade, mesmo quando a terapia cirúrgica seria a indicada para o estadio apresentado.

A comunicação entre os diferentes profissionais de saúde, nomeadamente oncologista e médico dentista, é de extrema importância para garantir a melhor abordagem e consequentemente potenciar a qualidade de vida do paciente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Steger GG, Bartsch R. Denosumab for the treatment of bone metastases in breast cancer: evidence and opinion. *Ther Adv Med Oncol*. 2011;3(5):233-243. doi:10.1177/1758834011412656.
2. DGS. Doenças Oncológicas em números – 2014. 2014.
3. Diel IJ. Bisphosphonates in breast cancer patients with bone metastases. *Breast Care*. 2010;5:306-311. doi:10.1159/000322043.
4. Wang X, Yang KH, Wanyan P, Tian JH. Comparison of the efficacy and safety of denosumab versus bisphosphonates in breast cancer and bone metastases treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Lett*. 2014;7:1997-2002. doi:10.3892/ol.2014.1982.
5. Brown-Glaberman U, Stopeck AT. Role of denosumab in the management of skeletal complications in patients with bone metastases from solid tumors. *Biol Targets Ther*. 2012;6:89-99. doi:10.2147/BTT.S20677.
6. Bartsch R, Steger GG, Gnant M, Ziebmayer R. Breast cancer: Rank ligand inhibition. *Breast Care*. 2010;5(5):320-325. doi:10.1159/000321122.
7. Brufsky AM, Harker WG, Beck JT, et al. Final 5-year results of Z-FAST trial: Adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole. *Cancer*. 2012;118(5):1192-1201. doi:10.1002/cncr.26313.
8. Aft R, Naughton M, Trinkaus K, et al. Effect of zoledronic acid on disseminated tumour cells in women with locally advanced breast cancer: An open label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(5):421-428. doi:10.1016/S1470-2045(10)70054-1.
9. Aapro M, Saad F, Costa L. Optimizing clinical benefits of bisphosphonates in cancer patients with bone metastases. *Oncologist*. 2010;15(11):1147-1158. doi:10.1634/theoncologist.2007-0245.
10. Fidan E, Yildiz B, Kavgaci H, Ozdemir F, Aydin F. Effects of zoledronic acid and ibandronic acid on renal functions and calcium, phosphorus and alkaline phosphatase levels in breast cancer patients with bone metastases: a retrospective analysis. *Współczesna Onkol*. 2012;2(2):176-178. doi:10.5114/wo.2012.28799.
11. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(9):1221-1227. doi:10.1200/JCO.2010.32.5209.
12. Schmidt C. New studies support case for bisphosphonates as possible chemopreventive agent. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(7):453-455. doi:10.1093/jnci/djq114.
13. Diel IJ. Bisphosphonates in breast cancer patients with bone metastases. *Breast Care*. 2010;5(5):306-311. doi:10.1159/000322043.
14. Varun B, Nair B, Sivakumar T, Joseph A. Bisphosphonate induced osteonecrosis of jaw in breast cancer patients: A systematic review. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2012;16(2):210. doi:10.4103/0973-029X.98893.

15. Rathbone EJ, Brown JE, Marshall HC, et al. Osteonecrosis of the jaw and oral health-related quality of life after adjuvant zoledronic acid: an adjuvant zoledronic acid to reduce recurrence trial subprotocol (BIG01/04). *J Clin Oncol*. 2013;31(21):2685-2691. doi:10.1200/JCO.2012.46.4792.
16. Gómez-Moreno G, Arribas-Fernández MC, Fernández-Guerrero M, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw 2 years after teeth extractions: A case report solved with non-invasive treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18:1391-1397.
17. Gómez-Moreno G, Arribas-Fernández MC, Fernández-Guerrero M, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw 2 years after teeth extractions: A case report solved with non-invasive treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(9):1391-1397.
18. Steger GG, Bartsch R. Denosumab for the treatment of bone metastases in breast cancer: evidence and opinion. *Ther Adv Med Oncol*. 2011;3:233-243. doi:10.1177/1758834011412656.
19. Nomura T, Shibahara T, Uchiyama T, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ) in Japanese population: a case series of 13 patients at our clinic. *Bull Tokyo Dent Coll*. 2013;54:117-125.
20. Franken A a M, van Blijderveen NJC, Witjes MJH, Netelenbos CJC. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2011;155:A3077.
21. Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: A randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):114-122. doi:10.1016/S1470-2045(13)70539-4.
22. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael L a., Landesberg R, Marx RE. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *AAOMS*. 2009;72(January):1-23. doi:10.1016/j.joms.2014.04.031.
23. Soolari N. Closure of an Open Wound Associated with Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in a Breast Cancer Patient. *Open Dent J*. 2010;5:163-167. doi:10.2174/1874210601105010163.
24. Rasmusson L, Abtahi J. Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw : An Update on Pathophysiology , Risk Factors , and Treatment. 2014;2014.
25. Coleman RE, Marshall H, Cameron D, et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. 2011. doi:10.1056/NEJMoa1105195.
26. Bocanegra-Pérez MS, Vicente-Barrero M, Sosa-Henríquez M, et al. Bone metabolism and clinical study of 44 patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17(6). doi:10.4317/medoral.17946.
27. Van Poznak C. Osteonecrosis of the jaw and bevacizumab therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;122(1):189-191. doi:10.1007/s10549-010-0933-9.
28. Embryol RJM. Clinical and histopathological studies using fibrin-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. 2014;55(3):961-964.
29. Álvares Furtado I, Franco Caldas C, Lança F, Salvado e Silva F. Anatomic factors related to bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: a Portuguese retrospective study. *Acta Med Port*. 2012;25(2):106-110.

30. Varun B, Nair B, Sivakumar T, Joseph A. Bisphosphonate induced osteonecrosis of jaw in breast cancer patients: A systematic review. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2012;16:210. doi:10.4103/0973-029X.98893.
31. Bhatt G, Bhatt A, Dragun AE, Li X, Civelek AC. Case Report Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw Mimicking Bone Metastasis. 2014;2014.
32. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, et al. Conservative Surgical Management of Stage I Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. 2014;2014.
33. Ristow O, Otto S, Troeltzsch M, Hohlweg-Majert B, Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Cranio-Maxillofac Surg.* 2015;43(2):290-293. doi:10.1016/j.jcms.2014.11.014.
34. Una E. Early appearance of osteonecrosis of the jaw after zoledronic acid in a patient with a long history of taking oral bisphosphonates. *Case Reports.* 2012;2012:bcr1120115244-bcr1120115244. doi:10.1136/bcr.11.2011.5244.
35. Favia G, Franco S, Miccoli S, et al. New dimensional staging of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw allowing a guided surgical treatment protocol: Long-term follow-up of 266 lesions in neoplastic and osteoporotic patients from the University of Bari. *Int J Dent.* 2014;2014. doi:10.1155/2014/935657.
36. Campisi G, Fedele S, Fusco V, Pizzo G, Di Fede O, Bedogni A. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol.* 2014;10(2):257-275. doi:10.2217/fon.13.211.
37. Intravenosos C a B. Osteonecrose Da Mandíbula Asso- Em Doentes Oncológicos. *Acta Med Port.* 2008:505-510.
38. Hinson AM, Siegel ER, Stack BC. Temporal Correlation Between Bisphosphonate Termination and Symptom Resolution in Osteonecrosis of the Jaw: A Pooled Case Report Analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(1):53-62. doi:10.1016/j.joms.2014.07.012.
39. Kim YH, Lee HK, Song S Il, Lee JK, Lee JK. Drug holiday as a prognostic factor of medication-related osteonecrosis of the jaw. 2014.
40. Rugani P, Acham S, Kirnbauer B, Truschnegg A, Obermayer-Pietsch B, Jakse N. Stage-related treatment concept of medication-related osteonecrosis of the jaw—a case series. *Clin Oral Investig.* 2014. doi:10.1007/s00784-014-1384-1.
41. Rupel K, Ottaviani G, Gobbo M, et al. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol.* 2014;50(11):1049-1057. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.08.016.
42. Troeltzsch M, Probst F, Troeltzsch M, Ehrenfeld M, Otto S. Conservative management of medication-related osteonecrosis of the maxilla with an obturator prosthesis. *J Prosthet Dent.* 2015;113(3):236-241. doi:10.1016/j.prosdent.2014.08.010.
43. Longo F, Guida a., Aversa C, et al. Platelet rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Personal experience and review of the literature. *Int J Dent.* 2014;2014. doi:10.1155/2014/298945.
44. Blus C, Szmukler-Moncler S, Giannelli G, Denotti G, Orrù G. Use of Ultrasonic Bone Surgery (Piezosurgery) to Surgically Treat Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ). A



- Case Series Report with at Least 1 Year of Follow-Up. *Open Dent J.* 2013;7:94-101. doi:10.2174/1874210601307010094.
45. Yoshiga D, Nakamichi I, Yamashita Y, et al. Prognosis factors in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - Prognostic factors in the treatment of BRONJ. *J Clin Exp Dent.* 2014;6(1):22-28. doi:10.4317/jced.51213.
  46. Rotaru H, Kim M-K, Kim S-G, Park Y-W. Pedicled Buccal Fat Pad Flap as a Reliable Surgical Strategy for the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(3):437-442. doi:10.1016/j.joms.2014.09.023.
  47. Gallego L, Junquera L, Pelaz A, Hernando J, Megías J. The use of pedicled buccal fat pad combined with sequestrectomy in bisphosphonate-related osteonecrosis of the maxilla. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17(2):236-241. doi:10.4317/medoral.17422.
  48. Sarkarat F, Motamedi MHK, Jahanbani J, Sepehri D, Kahali R, Nematollahi Z. Platelet-rich plasma in treatment of zoledronic acid-induced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Trauma Mon.* 2014;19(2):13-17. doi:10.5812/traumamon.17196.
  49. Gerard D a, Carlson ER, Gotcher JE, Pickett DO. Early Inhibitory Effects of Zoledronic Acid in Tooth Extraction Sockets in Dogs Are Negated by Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(1):61-66. doi:10.1016/j.joms.2013.06.192.
  50. Lopes I, Zenha H, Costa H, Barroso J. Osteonecrose da mandíbula associada ao uso de bifosfonatos. *Arq Med.* 2009;23(5):181-185.
  51. Gonçalves B, Pinto L, Paulo J, Chaves A, et al. Título : Incidência de osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonatos em doentes com metastização óssea de tumores sólidos. 2015:4-5.
  52. Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010;28(35):5132-5139. doi:10.1200/JCO.2010.29.7101.
  53. Aapro MS. Denosumab for bone metastases from breast cancer: a new therapy option? *J Clin Oncol.* 2011;29(14):e419-e420; author reply e421-e424. doi:10.1200/JCO.2010.33.9150.

# ANEXOS

## Tabela I: Diferentes propostas de classificação de estadiamento das lesões de BRONJ

(adaptado de Favia G, Franco S, Miccoli S, et al. New dimensional staging of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw allowing a guided surgical treatment protocol: Long-term follow-up of 266 lesions in neoplastic and osteoporotic patients from the University of Bari. Int J Dent. 2014)

	Marx	AAOMS	Bedogni et al.
<b>EM RISCO</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Sem osso necrótico exposto e aparente em pacientes com terapêutica prévia com bifosfonatos;</li> </ul>	
<b>ESTADIO 0</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dano subclínico microscopicamente representado pela inicial hipocelularidade por apoptose osteoclástica e diminuição dos osteoblastos endosteos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Achados clínicos e sintomas não específicos como dor maxilar ou osteoesclerose mas sem evidência de osso exposto</li> </ul>	
<b>ESTADIO 1</b>	<p><b>A:</b> osso único exposto doloroso e infetado com &lt;1cm</p> <p><b>B:</b> osso único exposto doloroso e infetado com &gt;1cm</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Osso exposto necrótico com infeção em pacientes assintomáticos e sem infeção evidente</li> </ul>	<p><b>BRONJ FOCAL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Sinais clínicos e sintomas:</b> exposição óssea, mobilidade dentária repentina, não cicatrização do alveolo pós-extração, fístula mucosa, tumefação, abscesso, trismos, deformidade mandibular grosseira e/ou parestesia/hipoestesia dos lábios</li> <li><b>TC:</b> aumento da densidade óssea limitada à região alveolar (espessamento trabecular e/ou osteosclerose focal) com ou sem um dos seguintes sinais: espessamento marcado e esclerose da lâmina dura, alveolo persistente e/ou disrupção cortical</li> <li>- <b>Ia:</b> assintomática</li> <li>- <b>Ib:</b> sintomática com dor e descarga purulenta</li> </ul>

<b>ESTADIO 2</b>	<b>A:</b> osso único exposto doloroso e infetado com <2cm	• Osso exposto necrótico com infeção evidenciada através de dor e eritema na região da exposição com ou sem drenagem purulenta	<b>BRONJ DIFUSA</b> • <b>Sinais clínicos e sintomas:</b> iguais aos do estadio 1 • <b>TC:</b> aumento da densidade óssea com extensão até ao osso basal (osteoesclerose difusa), com ou sem os seguintes sinais: proeminência do canal do nervo alveolar inferior, reação periosteal, sinusite, formação de sequestros e/ou fístula oroantral - <b>Ia:</b> assintomática - <b>Ib:</b> sintomática com dor e descarga purulenta
	<b>B:</b> osso único exposto doloroso e infetado com >2cm		
<b>ESTADIO 3</b>	<b>A:</b> múltiplas áreas de osso exposto sem achados clínicos de osteólise, fistula orocutânea ou fraturas patológicas	• Osso exposto necrótico em pacientes com dor, infeção e um ou mais dos seguintes: fratura patológica, fístula extraoral ou osteólise com extensão até ao bordo inferior ou chão sinusal	<b>BRONJ COMPLICADA</b> O mesmo que o estadio 2 com um ou mais dos seguintes: • <b>Sinais clínicos e sintomas:</b> fístula extraoral, vazamento nasal de fluidos, deslocamento de cotos mandibulares <b>TC:</b> osteoesclerose de ossos adjacentes como o osso zigomático e palatino, fratura mandibular patológica e/ou osteólise com extensão até ao chão do seio
	<b>B:</b> osso exposto >3cm ou com achados clínicos de osteólise ou fistula orocutânea ou fraturas patológicas		

**Tabela II: Proposta de estadiamento dimensional das lesões de BRONJ proposto por Favia et al.**

*(adaptado de Favia G, Franco S, Miccoli S, et al. New dimensional staging of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw allowing a guided surgical treatment protocol: Long-term follow-up of 266 lesions in neoplastic and osteoporotic patients from the University of Bari. Int J Dent. 2014)*

ESTADIO	DESCRIÇÃO CLÍNICA E RADIOGRÁFICA
<b>ESTADIO 0</b>	Sem exposição óssea, com achados radiográficos não específicos como osteoesclerose e hiperplasia periosteal e sintomas não específicos como dor.
<b>ESTADIO 1</b>	Exposição óssea e/ou evidência radiográfica de osso necrótico* ou alvéolos persistentes com maior diâmetro <2 cm com ou sem dor.
<b>ESTADIO 2</b>	Exposição óssea e/ou evidência radiográfica de osso necrótico* com maior diâmetro entre 2 e 4 cm com dor que responde a AINEs e possíveis abscessos
<b>ESTADIO 3</b>	Exposição óssea e/ou evidência radiográfica de osso necrótico* com maior diâmetro >4cm com dor forte que responde ou não a AINES, abscessos, fístula orocutânea e/ou envolvimento do seio maxilar e nervo mandibular.

**\*Evidência radiográfica de osso necrótico:** áreas irregulares híper e/ou hipocalcificadas e/ou sequestros ósseos

### **Tabela III: Estadiamento da BRONJ proposto pela AAOMS**

*(adaptado de Ruggiero SL, Dodson TB, Assael L a., Landesberg R, Marx RE. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update)*

ESTADIO	DESCRIÇÃO
<b>EM RISCO</b>	Sem osso necrótico aparente em pacientes que foram sujeitos a terapêutica com bifosfonatos
<b>ESTADIO 0</b>	Sem evidência clínica de osso necrótico, mas achados clínicos, alterações radiográficas e sintomas não específicos
<b>ESTADIO 1</b>	Osso exposto e necrótico ou fístulas originadas no osso em pacientes assintomáticos e sem sinais de infeção
<b>ESTADIO 2</b>	Osso exposto e necrótico ou fístulas originadas no osso associadas a infeção evidenciada por dor e eritema na região de exposição óssea com ou sem drenagem purulenta
<b>ESTADIO 3</b>	Osso exposto e necrótico ou fístulas originadas no osso associadas a infeção com um ou mais dos seguintes: osso necrótico exposto com extensão além da região do osso alveolar (ramo e bordo inferior na mandíbula, seio maxilar e zigomático na maxila) resulta em fratura patológica, fístula extraoral, comunicação oronasal ou oroantral ou osteólise com extensão ao bordo inferior da mandíbula e chão sinusal

**Tabela IV: Estadiamento das lesões de BRONJ e abordagem terapêutica proposta por Favia *et al.***

(adaptado de Favia G, Franco S, Miccoli S, *et al.* New dimensional staging of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw allowing a guided surgical treatment protocol: Long-term follow-up of 266 lesions in neoplastic and osteoporotic patients from the University of Bari. *Int J Dent.* 2014)

ESTADIO	DESCRIÇÃO CLÍNICA E RADIOGRÁFICA	TRATAMENTO
<b>ESTADIO 0</b>	Sem exposição óssea, com achados radiográficos não específicos como osteoesclerose e hiperplasia periosteal e sintomas não específicos como dor.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia médica</li> <li>• <i>Follow-up</i> clínico e radiográfico</li> </ul>
<b>ESTADIO 1</b>	Exposição óssea e/ou evidência radiográfica de osso necrótico* ou alvéolos persistentes com maior diâmetro <2 cm com ou sem dor.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia médica</li> <li>• Desbridamento cirúrgico</li> <li>• Terapia laser de baixa intensidade</li> </ul>
<b>ESTADIO 2</b>	Exposição óssea e/ou evidência radiográfica de osso necrótico* com maior diâmetro entre 2 e 4 cm com dor que responde a AINES e possíveis abscessos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia médica</li> <li>• Cirurgia de pequeno acesso com piezocirurgia para as margens ósseas</li> </ul>
<b>ESTADIO 3</b>	Exposição óssea e/ou evidência radiográfica de osso necrótico* com maior diâmetro >4cm com dor forte que responde ou não a AINES, abscessos, fistula orocutânea e/ou envolvimento do seio maxilar e nervo mandibular.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia médica</li> <li>• Cirurgia de amplo acesso com recessão maxilar ou mandibular extensa</li> <li>• Técnica de Caldwell-Luc e piezocirurgia para as margens ósseas</li> </ul>

## Tabela V: Estadiamento da BRONJ e estratégias de tratamento (segundo a AAOMS)

(adaptado de Ruggiero SL, Dodson TB, Assael L a., Landesberg R, Marx RE. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update)

ESTADIO	DESCRIÇÃO	ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO
<b>EM RISCO</b>	Sem osso necrótico aparente em pacientes que foram sujeitos a terapêutica com bifosfonatos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sem indicação de tratamento</li> <li>• Educação do paciente</li> </ul>
<b>ESTADIO 0</b>	Sem evidência clínica de osso necrótico, mas achados clínicos, alterações radiográficas e sintomas não específicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manuseamento sistémico, incluindo medicação para a dor e antibióticos</li> </ul>
<b>ESTADIO 1</b>	Osso exposto e necrótico ou fístulas originadas no osso em pacientes assintomáticos e sem sinais de infeção	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bochechos com antibacterianos</li> <li>• Acompanhamento clínico trimestral</li> <li>• Educação do paciente e avaliação das indicações para a continuação da terapêutica com bifosfonatos</li> </ul>
<b>ESTADIO 2</b>	Osso exposto e necrótico ou fístulas originadas no osso associadas a infeção evidenciada por dor e eritema na região de exposição óssea com ou sem drenagem purulenta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento sintomático com antibióticos orais</li> <li>• Bochechos com antibacterianos</li> <li>• Controlo da dor</li> <li>• Desbridamento para aliviar a irritação do tecido mole e controlar a infeção</li> </ul>
<b>ESTADIO 3</b>	Osso exposto e necrótico ou fístulas originadas no osso associadas a infeção com um ou mais dos seguintes: osso necrótico exposto com extensão além da região do osso alveolar (ramo e bordo inferior na mandíbula, seio maxilar e zigomático na maxila) resulta em fratura patológica, fístula extraoral, comunicação oronasal ou oroantral ou osteólise com extensão ao bordo inferior da mandíbula e chão sinusal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bochechos com antibacterianos</li> <li>• Terapia antibiótica e controlo da dor</li> <li>• Desbridamento cirúrgico ou recessão para tratamento paliativo a longo prazo da infeção e dor</li> </ul>





### DECLARAÇÃO

#### MONOGRAFIA DE INVESTIGAÇÃO/RELATÓRIO DE ATIVIDADE CLÍNICA

Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica, integrado no MIMD, da FMDUP, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas.

07/06/2015

Ana Carolina Costa Santos

Ana Carolina Costa Santos



### **PARECER**

**(Entrega do trabalho final de Monografia)**

Informo que o trabalho de Monografia desenvolvido pela Estudante Ana Carolina Costa Santos com o título “Tratamento da osteonecrose dos maxilares em doentes com cancro de mama sujeitos a terapêutica com bifosfonatos” está de acordo com as regras estipuladas na FMDUP, foi por mim conferido e encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

07/06/2015

**A Orientadora**

Otília Adelina Pereira Lopes